MYKOSEN

Organ für experimentelle und klinische Mykologie

Band 3
Heft 1
Berlin
15. März
1960

Schriftleiter: Prof. Dr. med. H. Grimmer, Berlin

Unter Mitarbeit von:

AJELLO, Chamblee · BLAICH, Wuppertal · BÖHM, München · CARRIÉ, Dortmund · CASTELLANI, Lissabon · CONANT, Durham · FEGELER, Münster · GANS, Frankfurt · GOTTRON, Tübingen, GONZALES OCHOA, Mexiko · GÖTZ, München · GRÜNEBERG, Halle · HÄMEL, Heidelberg HARTUNG, Hannover · ITO, Osaka · JANKE, Wien · JUNG, Neubrandenburg · KADEN, Berlin KALKOFF, Marburg · KIMMIG, Hamburg · KÖNIGSBAUER, Knittelfeld · LINSER, Berlin · MEMMESHEIMER, Essen · MÜLHENS, Hamburg · POLEMANN, Köln · REISS, New York · RIETH, Hamburg-Wandsbek · SCHUERMANN, Würzburg · SCHULZE, Freiburg · SEELIGER, Bonn · TELLER, Berlin VANBREUSEGHEM, Antwerpen · VONKENNEL, Köln

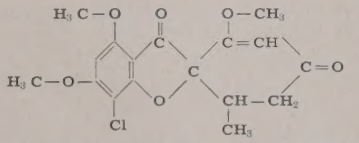
Die Anwendung des Griseofulvins bei Dermatomykosen*)

Von N. SIMON und É. BALOGH

Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Debrecen, Ungarn
(Dir.: Prof. L. Szodoray)

Oxford, Raistrick, Simonart isolierten als erste im Jahre 1939 das Griseofulvin (G.) aus dem Penicillium (P.) griseofulvum. Brian und Mitarbeiter isolierten 1946 den sogenannten „Curling factor" aus dem P. Janczewski, von welchem sich später herausstellte, er sei mit dem G. identisch. Neuerdings wird er auch aus dem P. patulatum hergestellt.

Das G. ist eine farblose, thermostabile Verbindung von antibiotischer Wirkung; seine chemische Formel ist: $C_{17}H_{17}O_6Cl$. Seine chemische Struktur wurde von Grove, MacMillian und Mulholland festgestellt:



7-Chlor-4,6-dimethoxy-cumaran-3-on-2-spiro-1'-(2'-methoxy-6'-methyl-cyclohex-2'-en-4'-on)

*) Herrn Prof. Dr. G. Riehl zum 65. Geburtstag gewidmet.

Die fungistatische Wirkung der Verbindung wurde bereits früh erkannt. In England wird sie zur Bekämpfung einzelner, hauptsächlich Pflanzen schädigender Pilzarten auch heute mit Erfolg angewendet. Zur Heilung mykotischer Infektionen der Tiere wurde sie nur bedeutend später, etwa 19 Jahre nach der Isolierung der Verbindung eingeführt, vor allem auf Grund der Tierexperimente von Gentles, Lauder und O'Sullivan. Lauder und O'Sullivan infizierten Kälber mit Trichophyton verrucosum, konstatierten sodann, daß bei jener Gruppe von Tieren, bei welcher unmittelbar nach der Infektion eine 4 Wochen dauernde G.-Behandlung erfolgte, die Krankheit sich nicht entwickelte, hingegen bei den ohne Behandlung Verbliebenen typischer „Ringworm" in Erscheinung trat. Auffallend war, daß die erkrankten Tiere nach innerer Anwendung des G. symptomfrei wurden. Gentles beobachtete bei den mit M. canis inoculierten Meerschweinchen 10 Tage nach der Impfung ein Anhaften der Infektion, die Fluoreszenz der Pelzhaare bei Wood-Licht. Des weiteren konstatierte er, nach täglich verabreichten Dosen von 60 mg/kg, ein Abklingen der Entzündungserscheinungen, währenddem sich die Fluoreszenz - Erscheinung immer mehr gegen die distalen Haarpartien verschob, als Zeichen dessen, daß die hautnahen Teile der Haare neuerlichem Eindringen der Pilze gegenüber resistent wurden. Dieselben auffallend guten Erfolge wurden erzielt, wenn die Meerschweinchen vorher mit T. mentagrophytes oder T. verrucosum infiziert wurden. Nach ebenfalls an Meerschweinchen ausgeführten Experimenten bekräftigte neuerlich auch Martin die hervorragende Heilwirkung des G.-s Pilzen gegenüber; nach täglich 25—100 mg/kg innerlich verabreichter Dosen erzielte er unvergleichlich bessere Erfolge wie nach Applizierung der 1 %igen Salbe.

Es wurde schon vor längerer Zeit darauf hingewiesen, daß das G. in vitro über eine beträchtliche fungistatische Wirkung verfügte, obwohl die vorher mit G. behandelten Pilzsporen, nach 14 Tagen auf einen antibioticumfreien Nährboden übertragen, normale Myzelien bilden. In Reagenzglas-Experimenten erwies es sich als wirkungsvoll auf Kulturen von T. mentagrophytes, T. rubrum, T. Schönleini, T. sulphureum, T. verrucosum, T. interdigitale, E. floccosum, M. gypseum, M. canis, M. audouini. Den bisherigen Forschungen gemäß ist es wirkungslos auf Moniliasis, Bakterien, Histoplasmosis, Blastomykosis, Malassezia furfur, Cryptococcosis, Aktynomykosis, Sporotrichosis und Coccidioidomykosis. Wir fanden keine Angaben in der Literatur darüber, ob sich bei Favus vom G. ein Erfolg versprechen ließe. Besonders empfindlich zeigte sich das T.rubrum, dessen Wachstum bereits bei einer Konzentration von 0,14—0,18 mg/ml völlig aufgehoben wurde. Nach Blank und Roth's Angaben wird das Wachstum der Hyphomyzeten in vitro bei einer Konzentration von 0,2—0,4 mg/ml gehemmt. Das G. verursacht bedeutende morphologische Veränderungen der Pilzelemente. Brian beobachtete Verzweigungs-Anomalien, Torsionen, zottige Deformitäten und Verdickungen der Hyphen; er glaubt, diese morphogenetischen Veränderungen seien nur vorübergehender Natur, da die geschädigten Stämme in frischen Kulturen abermals normale Myzelien bilden. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß bei den, dem G. gegenüber empfindlichen Stämmen der Angriffspunkt des G. sich in erster Reihe gegen die Zellwand richtet, ja der Autor nimmt sogar an, daß alle dem G. gegenüber empfindlichen Pilzzellen vor allem Chitin enthalten, die resistenten Stämme dagegen ein cellulose-artiges Material. Interessante Ergebnisse erzielten bei ihren Untersuchungen auch Blank und Roth, denen es nicht gelang, mit dem Blutserum der mit G. Behandelten das Wachstum der Myzelien

zu verhindern; zur Erklärung dieser Erscheinung beschränken sie sich auf Hypothesen. „Als Medikament wurde es bisher in der Form von Tabletten zu 0,25 Gr. angewendet. Als perorales Präparat wird es in England durch die Glaxo-Werke unter dem Namen ‚Grisovin', in den USA durch die Schering Corporation unter dem Namen ‚Fulvicin' in Verkehr gebracht."

In der Menschenheilkunde wendete es Riehl als erster 1958 an. Bisher gab er seine Beobachtungen über die G.-Behandlung von 15 seiner dermato- und onychomykotischen Fälle bekannt. In der angelsächsischen Literatur teilten Williams, Marten u. Sárkány, Sulzberger u. Baer und andere ihre Anfangsresultate mit. Aus diesen geht hervor, daß bei einem Teil der Dermatophyton-Infektionen, insbesondere bei oberflächlichen Trychophyton-Infektionen, schon in der 2.—3. Woche der Verabreichung von G. die Symptome verschwinden. Auch über erfolgreiche Behandlungen der durch Hyphomyzeten verursachten Erkrankungen der Kopfhaut liegen Berichte vor. Ein Patient Tappeiners mit 4jähriger Trychophytie der Kopfhaut wurde ohne Epilation innerhalb von 16 Tagen symptomfrei. Bei diesen Fällen pflegen Entzündung sowie das juckende, brennende Gefühl bereits nach einigen Tagen der G.-applikation — nach zu lassen, worauf der kranke Herd mit Desquamation und Pigmentation heilt. Einer längeren Behandlung bedürfen die trichophytösen Entzündungen der Nägel und Füße. Es wird als zweckmäßig befunden, die innere Behandlung mit der chirurgischen Entfernung der Nägel zu vervollständigen, hauptsächlich um eine Reinfektion und die Behandlungsdauer zu verkürzen.

Allgemeines therapeutisches Prinzip ist, auch eine Depilation vorzunehmen und die Behandlung bis zur Feststellung der klinischen Heilung, bzw. bis zum Verschwinden der mikroskopischen Erscheinungen fortzusetzen. Wenn neben der Erkrankung der Haut und Haare auch die Nägel erkrankt sind, muß die G.-Behandlung bis zur Heilung der Onychomykose fortgesetzt werden. Nach zweiwöchiger G.-Behandlung der oberflächlichen Trychophytosen können in der Kultur keine Pilzelemente mehr nachgewiesen werden. In ausgesprochen keratotischen Hautgebieten (Handflächen, Fußsohlen) sind die Pilze noch längere Zeit hindurch vorzufinden. In Präparaten mit Kalilauge können, trotz negativ ausgefallener Untersuchung der Kulturen, einzelne Pilzelemente noch 1 bis 2 Wochen nachgewiesen werden.

Das G. wird einmütig für ein Präparat von geringer Toxizität gehalten. Mäuse überlebten einmalige orale Dosen von 50 gr/kg (!), Ratten solche von 10 gr/kg. Paget und Walpole stellten die für Ratten letale Dosis bei intravenöser Verabreichung mit 400 mg/kg fest. In Tierexperimenten fanden sie nach subletalen Dosen Mitosehemmung in Darm- und Hodenzellen sowie im Knochenmark. Deswegen wurde seine Wirkung in größeren Dosen für colchicin-artig befunden. Hoden-Biopsien zufolge haben kurative Dosen auf die Spermatogenese keinen störenden Einfluß.

Bei klinischer Anwendung wurden Dosen von täglich 1 gr (15—30 mg/kg) für ausreichend erklärt, obwohl in schweren, ausgedehnten Fällen anfänglich Dosen von täglich 2 gr bevorzugt wurden. Die durchschnittliche tägliche Dosierung für Kinder bewegt sich zwischen 0,5—0,75, eine Menge, die auf einmal eingenommen werden kann.

Blank hat Erwachsenen sogar 5 gr wiederholt verabreicht. Tappeiner dagegen erreichte Symptomlosigkeiten mit täglichen Dosen 75 mg/kg. Gleichzeitig mit der Kur ist auch die Desinfektion der Schuhe vorzunehmen.

Gelegentlich der bisher üblichen Dosierung (täglich 1—2 gr, in 2—3 Dosen auf-

geteilt) werden mäßige Nebenerscheinungen erwähnt. Die häufig auftretenden Kopfschmerzen (in der Nackengegend) waren vorübergehender Natur, so daß die Behandlung nicht abgebrochen werden mußte. Schmerzen in der Herzgegend kamen auch vor, in einzelnen Fällen Ermüdbarkeit; nach größeren Dosen stellten sich Myalgien ein. Diese klinischen Erscheinungen verschwanden nach Fortlassen des Medikamentes. Überempfindlichkeit in Form von Urtikaria konstatierte Blank, mit der Bemerkung, die Penicillin-Allergie bedeute noch keine Überempfindlichkeit gegenüber dem G.; zwei Penicillin-allergische Patienten vertrugen das G. anstandslos. Sulzberger glaubt, die niedrige Toxizität des Mittels könne mit seiner Abstammung aus den Penicillin-Stämmen zusammenhängen. Das geringe Sensibilisations-Potential könne durch seine chemische Struktur erklärt werden, da es weder Stickstoff noch andere Bestandteile enthalte, die als stark sensibilisierend bekannt wären. Als Nebenerscheinungen wurden noch Durstgefühl und gastrointestinale Symptome erwähnt.

Obwohl die klinischen Beobachtungen bezüglich der bisher geheilten Mykosen auf eine verhältnismäßig kurze Zeitspanne zurückblicken, sind sich die Autoren darin einig, daß die während der Behandlung ausgeführten Laboratoriumsuntersuchungen auf keine Toxizität des G. schließen ließen. Blutbild, Hämopoese, Leberfunktionsproben, Elektrolytniveau des Blutzuckers und Blutes, Alkaliphosphatase-Aktivität, Rest-Nitrogen werden nicht beeinflußt; Untersuchungen des Urins und Sternumpunktats zeigten keine Abweichung von der Norm. Keine Gewichtsabnahme. Selten wurden vorübergehende Leukopenien während der Behandlung konstatiert; nach Fortlassen des Medikamentes wurde die Leukozytenzahl wieder normal. Bei internen Krankheiten und Fieberperioden ist Vorsicht geboten, die nötigen Kontrolluntersuchungen sind jedenfalls auszuführen.

Das eingenommene Medikament wird im Darmkanal resorbiert und einigen Auffassungen zufolge in der regenerierten Haut, den Haaren und Nägeln in genügender Konzentration deponiert, um eine Reinfektion zu verhüten. Die Zeitdauer der Behandlung ist also auch vom Tempo der Regeneration der erkrankten Gewebe abhängig. Nach maßgebenden Untersuchungen werden 50 % des Medikamentes mit dem Urin ausgeschieden. Zur lokalen Behandlung der Mykosen erwies sich das G. in Salbenform bisher als nicht erfolgreich.

Im April 1959 hatte einer von uns Gelegenheit, an der Klinik Prof. Riehl's dessen mit G. vorgenommene therapeutische Experimente zu beobachten, sodann mit Hilfe des uns zur Verfügung gestellten G.-s die Behandlungen nunmehr auch auf unserer Klinik zu beginnen. Als erster wurde ein an generalisierter Mykose leidender und seit Jahren mit den verschiedensten lokalen und systematischen Mitteln erfolglos behandelter Patient vorgenommen. Wegen der auffallend rasch eingetretenen Symptomlosigkeit erachten wir es für angezeigt, die Daten der Krankengeschichte detailliert mitzuteilen.

Es handelte sich um einen 10jährigen Knaben, bei welchem zuerst auf der linken Schulter ein runder, sich schälender, entzündlicher Fleck beobachtet wurde; ähnliche Hautveränderungen zeigten sich später disseminiert an Gesicht, Körper, Extremitäten. Status: (23. 3. 1957). Im Gesicht, über der rechten Augenbraue, am linken Ohr, Kinn, vorderen Halsteil, an der linken Brusthälfte, linken Schulterblattgegend, am linken Arm, rechten Fuß, befinden sich dicht nebeneinander separierte, an mehreren Stellen konfluierende, linsen- bis kinderhandflächengroße, aus dem Niveau der Haut etwa ½ cm emporragende, gelblich-graue, stellenweise grünlich-graue, klebrige, verruköse Effloreszenzen

Frei

von

Fußpilzen

durch

novex®

Salbe

Lösung

Puder

100 jahre boehringer

C. F. BOEHRINGER & SOEHNE GMBH MANNHEIM

Bei Epidermophytien

Ein zuverlässiges Antimykoticum

Cuprizinin

völlig reizlos, ungiftig, sauber

- PASTE
- FLÜSSIG
- PUDER
- MULL

DUKA DR. DEGEN & KUTH · DÜREN RHLD.

Amerikanische

Trockennährböden

speziell zur Pilzzüchtung der DIFCO und BBL-Laboratories

Seltene Chemikalien und Laborbedarf

Otto Nordwald

Laboratorium für Fermente und Organsubstanzen

HAMBURG-ALTONA

Waterloostraße 48

MYKOZEM

CHEMOSAN-UNION A.G. WIEN

Antimykotikum

- fungizid
- bakterizid
- juckreizstillend

Salbe in Tuben mit 10 g

Vertretung:

MAINLAND

Pharmazeutische Fabrik G. m. b. H.

Frankfurt am Main

MYKOSEX

SALBE
PUDER
FLÜSSIG

BEI ONYCHO- UND BLASTOMYKOSEN
DERMATOMYKOSEN
MYKOTISCHEN EKZEMEN
EPIDERMOPHYTIEN
MIKROSPORIE
TRICHOPHYTIEN
ERYTHRASMA
MISCHINFEKTIONEN

DAS ABSOLUT ZUVERLÄSSIGE ANTIMYCOTICUM

BERNSDORF K.-G. HH **TUTZING-OBERBAYERN**

Bitte, beachten Sie unser **DERMAREX WAS** die alkalifreie, außerordentlich milde, flüssige Seife, auf Basis waschaktiver Stoffe mit fungizid. u. bakterizid. Wirkstoffen, die ideale »Ekzemwäsche« selbst in desolaten Fällen, auch für besonders empfindliche, wunde, trockene und spröde Haut das überzeugende Waschmittel!

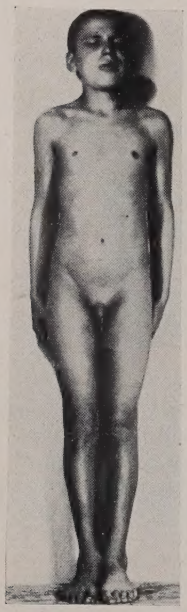
mit Borkenbildung, stellenweise von entzündlichem Hof umgeben. Nach Ablösung der Borken zeigt sich am Krankheitsherd ein bräunlichrotes, am Rande lebhaft rotes, oedematöses Erythem mit ziemlich scharfen Konturen. An Stelle der artefiziell entfernten, krustenartigen Gebilde ist nach einigen Tagen eine feine Schuppung zu beobachten. Die Tendenz zur hochgradigen Borkenbildung der einzelnen Herde zeigte sich auch später. Die Conjunctiva erschien entzündet, der Rand der Augenlider lebhaft rot, am Schaft der Augenwimpern saßen gelbe Krusten bei leicht entzündlichen Veränderungen der linken Cornea. Die distale Hälfte der Nägel der linken Hand und des rechten Fußes war hyperkeratotisch, graubraun, porös (Abb. 1 u. 2). Mykologische Untersuchung: in den Hautschuppen dichtes Hyphengewebe, in den vom Kopf und Nacken stammenden Haaren und den Augenwimpern ebenfalls Pilzbestandteile. Die Kulturen aus Hautschuppen weisen bereits auf das Bestehen einer Mischinfektion hin; aus diesen wurden T. gypseum, M. ferrugineum, Candida alb., Tr. niveum-artige flockige Kulturen (M. ferrugineum, flockige Varietät?) gezüchtet. Die ophthalmologische Untersuchung ergab: Blepharo-Keratoconjunctivitis consec l. s., Blepharo-Konjunctivitis l. d. Thorax-Röntgenuntersuchung ohne Befund. WaR. und Urinuntersuchung negativ.

← Abb. 1. 10jähriger Knabe. Zustand bei der Aufnahme: Eine über größere Flächen ausgebreitete, aus verrukösen und krustösen Einzelherden aufgebaute mykotische Affektion.

Abb. 2. Der Zustand der Nägel an der linken Hand zur Zeit der Aufnahme in die Klinik.

Westergreen 8/16-Therapie: Behandlung mit den üblichen lokalen antimykotischen Mitteln, Röntgen-Epilation der behaarten Kopfhaut, ophthalmologische Behandlung. Wurde am 5. 5. in gebessertem Zustand entlassen, kam jedoch bereits nach 3 Wochen mit denselben Erscheinungen, wie gelegentlich seiner ersten Aufnahme, in die Klinik zurück. Außer den bereits angeführten antimykotischen Pinselungen und Salben kommen lokal Flavofungin, Sterogenol, Fungifen, Antimycin, Penotran, Mykotektan, Bradisol-Cortison und Vio-

form-Salbe zur Anwendung. Die erkrankten Nägel werden fünfmal entfernt. Als Immuntherapie wenden wir Trichosan und Autovaccine sowie polyvalente Candida-Vaccinepräparate an. Zwecks Roborierung geben wir C, B und Polybé-Vitamine, Ferroplex, Leberpräparate sowie Transfusionen und Gamma-Globulin. Trotzdem konnte keine Symptomlosigkeit erzielt werden. Auch nach dem im März 1958 angewendeten Mykostatin wurde Patient zwar nicht symptomfrei jedoch änderte sich die klinische Erscheinungsform der Krankheit; namentlich die Neigung zur Borkenbildung hörte auf. In den frischen Kulturen konnte nunmehr keine Candida albicans mehr nachgewiesen werden, die beständige Flora der Krankheit blieb das T. gypseum. Am 8. Mai 1958 setzten wir, nach vorheriger Ablatio unguis, mit der Griseofulvin-Therapie ein. Zwei Wochen lang gaben wir je 1 gr, nachher je 0,5 gr täglich. Bereits während der ersten Tage der Behandlung nahmen die entzündlichen Erscheinungen ab und schwand das Jucken. Nach 3 wöchiger Behandlung waren alle Hauterscheinungen mit leichter Hyperpigmentation geheilt. Die 2 Wochen nach Beginn der Behandlung vorgenommene mykologische Untersuchung wies von einer Stelle noch Hyphen-Bruchteile auf, die Kultur ergab jedoch einen negativen Befund. Desgleichen verlief auch die mykologische Untersuchung der nach Entfernung der Nägel zurückgebliebenen infizierten Nagel-Residuen. Nach 3-wöchiger G.-Behandlung wird der Patient sowohl in klinischer wie laboratorischer Hinsicht als geheilt entlassen (Abb. 3). Nachdem Patient symptomfrei geworden war, wurde die G.-Behandlung abgebrochen; nach 5 Wochen meldete sich der Patient mit frischer, oberflächlicher Trychophytose am linken Gesicht; diese Reinfektion stammte offenbar von seinem ungeheilten Bruder, mit dem er seit seiner Heimkehr in einem Bett schlief. Gleichzeitig mit seinem Bruder wird Patient abermals mit G. behandelt. An Stelle der kranken Nägel wuchsen frische, gesunde Nägel (Abb. 4).



← Abb. 3. Der Kranke ist nach Griseofulvin-Behandlung sowohl klinisch als auch laboratorisch geheilt.

Abb. 4. An Stelle der entfernten kranken Nägel wuchsen gesunde Nägel.

Unser zweiter Patient (V. M., 34jährige Frau) leidet seit 5 Jahren an Onychmykose der rechten großen Zehe, seit 3 Jahren an der des ersten, zweiten, dritten Fingers der rechten, des zweiten, dritten Fingers der linken Hand sowie sämtlicher Zehen des linken Fußes. Eine Kultur der kranken Nägel ergab im Mai 1958 T. rubrum. An allen kranken distalen Nagelpartien sind Hyperkeratosen sowie eine gelbliche, poröse Hornmasse sichtbar: auch die scheinbar gesunden Nägel zeigen lamelläre weiße Veränderungen.

Vorher hatten wir die Nägel wiederholt mittels Bariumsulfid entfernt, Mykotektan- und Penotran-Pinselungen ohne nennenswerten Erfolg angewendet. Am 14. 3. 1959 wurde eine chirurgische Ablatio unguis ausgeführt und gleichzeitig die G.-Behandlung eingeführt. 6 Tage hindurch verabreichten wir 4 × 2 Tabletten, seither nimmt Patientin 4 × 1 Tablette täglich. Der nach der Ablatio unguis entnommene Nagelschorf war bereits nach 10-tägiger Medikation pilzfrei, der frischwachsende Nagel erscheint gesund, die mykologische Untersuchung der an den distalen Teilen befindlichen, porösen, brüchigen Hornsubstanz erwies sich wiederholt als negativ. Die G.-Behandlung wird auch gegenwärtig fortgesetzt. Nebenerscheinungen sahen wir keine. Die chronische Obstipation des Patienten ist seit der G.-Behandlung verschwunden.

Auf die mit der G.-Therapie zusammenhängenden Fragen, die heute noch offen sind, wie z. B. die Einzel- und Gesamt-Dosierung, die Dauer der Behandlung, die Auswahl der Indikationsgebiete, die Fragen bez. Resistenz und Rezidive können erst in den folgenden Jahren beantwortet werden. Es erscheint zweifellos, daß die auch von uns beobachteten überraschenden Heilerfolge den Anlaß zu manchen theoretischen und experimentellen Forschungen geben können. Diese werden entscheiden, ob wohl jene Zeilen Sulzberger's als optimistisch zu bezeichnen sind, in denen er bezüglich der G.-Therapie unlängst seiner Meinung Ausdruck gab, daß: „gegenwärtig man nur soviel sagen könne, von diesem Medikament seien auch weiterhin rasche Erfolge zu erwarten, ohne toxische Begleiterscheinungen; in diesem Falle bedeute dies einen neuen Meilenstein in der fortschrittlichen ärztlichen Wissenschaft auf dem Gebiete der dermatologischen Therapie."

Zusammenfassung

Literarische Angaben bezüglich der Anwendung des neuen, per os dosierbaren Antimykoticums, des Griseofulvins, werden in ihren laboratorischen und klinischen Beziehungen kurz besprochen. Im Laufe eigener therapeutischer Untersuchungen gelang es, bei einem, mit sämtlichen uns zur Verfügung stehenden, lokal und innerlich verabreichten antimykotischen Mitteln jahrelang erfolglos behandelten Patienten mittels G.-Behandlung völlige Symptomlosigkeit zu erzielen. Bei einer durch Trychophyton-Infektion bedingten Onychomykose wurde mit der G.-Behandlung, neben gleichzeitiger chirurgischer Entfernung der Nägel, ebenfalls völlige Heilung erzielt. Im Besitz der sich vorläufig nur auf wenige Patienten erstreckenden Beobachtungen sowie der diesbezüglichen Literatur halten die Autoren das G. für ein wirkungsvolles Mittel zur Behandlung der von Hyphomyzeten verursachten Dermato- und Onychomykosen.

Literatur

Blank, H., Roth, F. J.: Arch. of Dermat. **79**, 259 (1959). — Brian, P. W., Curtis, P. J., Hemming, H. G.: Trans. Brit. Mycol. Soc. **29**, 173 (1946); cit.: H. Blank. — Brian, P. W., Hemming, H. G., McGowan: Nature **155**, 637 (1945). — Brian, P. W., Wright, J. M., Stubbs, J., Way, A. M.: Nature **167**, 347 (1957). — Brian, P. W.: Ann. Appl. Biol. **39**, 434 (1952), cit.: H. Blank. — Brian, P. W.:

Annal. Botany Jan. **13,** 39 (1949), cit.: J. Tappeiner. — Gentles, J. C.: Nature **182,** 476 (1958). — Lauder, J. M., O'Sullivan, J. G.: Vet. Rec., London **70,** 47 (1958), cit.: Tappeiner, J. — Martin, A. R.: J. Investigative **32,** 525 (1959). — Oxford, A. E., Raistrick, H., Simonart, P.: Biochem. J. **33,** 240 (1939), cit.: H. Blank. — Paget, G. E., Walpole, A. L.: Nature **182,** 1320 (1958). — Riehl, G.: Hautarzt **101,** 36 (1959). — Tappeiner, J.: Dermat. Wschr. **140,** 744 (1959).

Die kulturelle Erfassung von Hefen bei geringster Einsaat

Von J. GRANITS-THURNER und H. SCHIRMER

Aus der Universitätsklinik für Geschlechts- und Hautkrankheiten in Wien
(Vorstand: Prof. Dr. A. Wiedmann)

Seit Jahren werden in unserem Laboratorium neben den üblichen Pilzuntersuchungen in dermatologischer Hinsicht auch Untersuchungen auf Pilze in Körperflüssigkeiten wie Blut, Liquor, Harn, Pleura- und Bronchialsekreten und von Augen- und Tränensackabstrichen durchgeführt. Die Kultur aus Harn, Pleura- und Bronchialpunktaten bereitet niemals Schwierigkeiten. Hingegen kann die bisher angewandte Kultivierungsmethode für Blut, Liquor u. Augenabstriche als verläßlich, jedoch langdauernd bezeichnet werden. Wir vermuteten, daß hierfür die geringe Einsaat verantwortlich zu machen sei, denn erst nach sechswöchiger Kultivierungsdauer kann mit Sicherheit ausgesagt werden, ob ein Befund als negativ anzusprechen ist.

Da die Kultivierung für die Diagnose in der internen Medizin sowie der Ophthalmologie wichtig erscheint, befaßt sich die vorliegende Arbeit mit der Kultivierung pathogener Pilze in flüssigem Milieu bei kleinstmöglicher Einsaat. Die zu lösenden Fragen waren:

1. Gibt es einen oder mehrere Nährböden ,in denen Hefen — von einer Zelle ausgehend — rascheres Wachstum zeigen?
2. Sind hemmende Faktoren im Blut, die das Wachstum der Organismen bei der Kultivierung in vitro verzögern können?

Es lag nicht in unserer Absicht die Frage zu berühren, ob eine Pilzinfektion primär entstanden ist oder die Pilze sekundär in ein pathologisch verändertes Milieu eingedrungen sind (Mlczoch) oder ob früher apathogene, ubiquitär vorkommende Organismen als Folge lange dauernder antibiotischer Behandlung durch echte Stimulation angereichert wurden (R. G. Janke, D. Janke, Carpenter, Moore). Zweck der nachfolgend beschriebenen Untersuchungen war lediglich die Ausarbeitung einer günstigen Methode für die Laboratoriumsuntersuchung, die die Kultivierung von Pilzen, im besonderen Hefen, aus Material gestattet, in welchen eine geringe Einsaat zu erwarten ist.

Methodik

Mittels Einzell-Kulturen (A. Janke u. H. Zikes) wurden je 5 ml Nährmilieu beimpft und nach 2 bzw. 5, 10, 20, 25 und 30 Tagen durch Trübung und nach Überimpfung auf Sabouraud-Agar das Wachstum der Organismen bestimmt.

Die Einzell-Kulturen wurden von 48 Stunden-Kulturen gewonnen. Von verdünnten Zellsuspensionen ausgehend wurden unter sterilen Kautelen kleine Tröpfchen auf Deckgläser gesetzt und unter dem Mikroskop jene mit nur einer

Antihydral®

gegen Hyperhidrosis

13% Hexamethylentetramin

Tube mit ca. 70 g

Antihydral „M"®

gegen Dermatomykosen und Hyperhidrosis

10% Schwefel + 10% Hexamethylentetramin

Tube mit ca. 70 g

Information

Antihydral Milde Gerbung der Haut durch gesteuerte Formalinabspaltung. Desinfizierende Wirkung und damit rasche Desodorierung. Lokale Anwendung, keine Allgemeinwirkungen.

Antihydral „M" Spezifischer antimykotischer Effekt, gleichzeitig Beseitigung der für Mykosen ursächlich bedeutungsvollen übermäßigen Schweißabsonderung.

ARZNEIMITTEL ROBUGEN ESSLINGEN/N

neu

Munitren®

gegen Ekzeme

dreifach wirksame
fettfreie Salbe mit
0,5% Hydrocortison
2% Hexachlorcyclohexan
10% Sulfanilacetamid
ca. 5 g Tube DM 2.90 o. U.

ROBUGEN GMBH PHARMAZEUTISCHE FABRIK ESSLINGEN/N

EMPFEHLENSWERTE BÜCHER UNSERES VERLAGES

Hans Alm

Einführung in die Mikrowellen-Therapie

Für die medizinische Praxis, Krankenhäuser und Kliniken das bisher fehlende Fachbuch und Nachschlagewerk
1958, Format DIN A 5, 176 Seiten, 102 zum Teil vierfarbige Abbildungen, in Ganzleinen mit Goldprägung, mehrfarbiger Schutzumschlag, DM 18,80

Hans-Joachim Wolf

Die Krankheit Friedrichs III.

und ihre Wirkung auf die deutsche und englische Öffentlichkeit
Die Reaktion der Öffentlichkeit auf ein bestimmtes zeitgenössisches Ereignis nach historischem Quellenmaterial und umfangreicher medizinischer Literatur.
1958, Format 17×24 cm, 168 Seiten, broschiert DM 15,20, Halbleinen DM 16,80

Ärztliche Forderungen an den neuzeitlichen Krankenhausbau

2. erweiterte Auflage
Vorträge bedeutender Berliner Kliniker und berufener Fachleute über die bauliche und technische Ausgestaltung eines modernen Krankenhauses, gehalten im Rahmen des Instituts für Krankenhausbau (Prof. Peter Poelzig) an der Technischen Universität Berlin unter Leitung von Prof. Dr. E. Gohrbandt mit einigen wesentlichen Ergänzungen außerhalb der Vortragsreihe.
1958, 200 Seiten, mit zahlreichen Illustrationen und Zeichnungen, Format 17×24 cm, Halbleinen DM 18,80

H. Löhe und E. Langer, Berlin

Die Dermatologen deutscher Sprache

Bio-bibliographisches Verzeichnis, 1955, 392 Seiten, Kunstleder DM 24,—

G. Gumpesberger

Die Syphilis des Kindes

mit einem Vorwort von Prof. Dr. J. Tappeiner, 1956, 112 Seiten, 14 Abbildungen, broschiert DM 6,80

H. Tronnier

Über die UV-Reaktion an der menschlichen Haut

1957, 120 Seiten, 41 Tabellen, 109 Abbildungen, broschiert DM 9,60

H. Hermann

Pathologische Histologie des peripheren vegetativen Nervensystems

1956, 132 Seiten, 50 Abbildungen, Leinen DM 27,60

Kalziumstoffwechselstörungen bei Menschen und Tieren

Vergleichende Medizin (I. Kolloqium v. 4. 7. bis 5. 7. 1958 in Berlin-Dahlem)
Mit Beiträgen von Bartelheimer-Berlin, Eger-Göttingen, Koch-Berlin, Oyaert-Gent, Prader-Zürich, Renk-Berlin, Schmitt/Rohde-Berlin, Schütte-Berlin, Zipf-Berlin.
1959, 92 Seiten, 56 Abbildungen, Format 17 × 24 cm, broschiert DM 9,80

BERLINER MEDIZINISCHE VERLAGSANSTALT GMBH

Zelle ausgewählt. Diese Tröpfchen wurden mit sterilen kleinen Filterpapierröllchen aufgesaugt und damit die Eprouvette mit dem jeweiligen Milieu beschickt.

Als Testorganismen wurden anaskosporogene und sporogene Hefen ausgewählt, die wir aus Blut (Candida albicans, Trichosporon cutaneum), Liquor (Torulopsis hominis), vom Tränensack (Rhodotorula mucilaginosa) und Cornealaabstrichen (Saccharomyces neoformans) von Patienten isoliert hatten.

Folgende Medien wurden für die Kultivierung der Einzell-Kulturen geprüft:

Sabouraud-Maltose, flüssig
Sabouraud-Maltose, 1 : 1 mit Ringerlösung verdünnt
Sabouraud-Maltose, 1 : 1 mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt
Grütz-Nervina-Glycerin, flüssig (H a l l m a n n)
Grütz-Nervina-Glycerin, 1 : 1 mit Ringerlösung verdünnt
Grütz-Nervina-Glycerin, 1 : 1 mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt
Bohnenbrühe*)
Bohnenbrühe 1 : 1 mit Ringerlösung verdünnt
Bohnenbrühe 1 : 1 mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt
Bohnenbrühe + 3 % Dextrose
Maltose-Dextrose-Bouillon
Cornsteep-Liquor**)
Cornsteep-Liquor + 3 % Dextrose.

Um durch die Einimpfung einer toten Zelle verursachte Fehlerergebnisse auszuschalten, wurden je drei Röhrchen pro Nährboden und Organismus mit Einzell-Röllchen beschickt. Um das eventuelle Vorhandensein hemmender Faktoren im Blut zu prüfen, die das Anwachsen der Kulturen verzögern könnten, setzten wir den einzelnen Nährböden 20 % Blut zu. Alle der oben beschriebenen Nährböden wurden je einmal mit defibriniertem Blut eines gesunden Menschen, mit defibriniertem Blut eines gesunden Kaninchens, ferner mit defibriniertem Kaninchenblut eines Tieres 2 Wochen nach überstandener Infektion und schließlich mit defibriniertem Blut eines Kaninchens, das 5 Tage post inf. (10^6 Keime Candida albicans i. v.) ad exitum gekommen war, versetzt. Das von diesem Tier gewonnene Blut lieferte in der Trübungsreihe zum Teil unrichtige Ergebnisse, weil auch die für das Tier letalen Hefen in der Kultur wuchsen. Hier wurden daher lediglich die Ergebnisse nach Überimpfung auf Sabouraud-Agar gewertet, weil nur so eine genaue Ablesung unter Ausschaltung der aus dem Blut gezüchteten Keime möglich war.

Da die Ergebnisse der Reihen mit den verschiedenen Blutzusätzen von denen der Kontrollen nicht abweichen, dürfte also auch bei Tieren mit überstandener Infektion kein bei den eingehaltenen Versuchsbedingungen wirksamer hemmender Faktor vorliegen, es sei denn in einer Konzentration, die die Kultivierung nicht beeinflußt.

Methodische Schwierigkeiten ergaben sich bei der Ablesung der Trübung in Medien, die selbst eine geringe Opaleszenz aufwiesen. Dagegen zeigte sich die Übertragung der Organismen vom flüssigen Milieu auf feste Nährböden in Abständen von jeweils 5 Tagen als verläßlicher. Außerdem konnten auf diese Weise, wie die Tabellen zeigen, positive Ergebnisse in manchen Fällen schon früher als solche erkannt werden.

*) Bohnenwasser unter Zugabe von 1,0 % Dextrose, 0,5 % Pepton und 0,2 % NaCl.
**) Maiswasser unter Zugabe von 1,33 % $(NH_4)_2SO_4$, 1,33 % $MgSO_4$ und 0,83 % Pepton.

Milieu	verdünnt mit	Erstes mit Sicherheit feststellbares Wachstum der Organismen nach . . . Tagen in Trübung					nach Überimpfung auf Sabouraud-Agar				
		Candida albicans	Rhodotorula mucilaginosa	Trichosporon cutaneum	Torulopsis hominis	Saccharomyces neoformans	Candida albicans	Rhodotorula mucilaginosa	Trichosporon cutaneum	Torulopsis hominis	Saccharomyces neoformans
Sabouraud-Maltose, flüssig	—	15	—	15	—	25	10	—	15	—	25
Sabouraud-Maltose, flüssig	1 : 1 Ringer-Lösung	5	—	10	—	25	5	—	10	—	20
Sabouraud-Maltose, flüssig	1 : 1 phys. NaCl-L.	10	—	15	—	25	5	—	15	—	20
Grütz-Nervina-Glycerin, fl.	—	—	—	20	—	2	—	—	15	—	2
Grütz-Nervina-Glycerin, fl.	1 : 1 Ringer-Lösung	20	—	20	—	2	20	—	15	—	2
Grütz-Nervina-Glycerin, fl.	1 : 1 phys. NaCl-L.	20	—	20	—	2	15	—	15	—	2
Bohnenbrühe	—	5	25	30	25	5	5	30	25	20	2
Bohnenbrühe	1 : 1 Ringer-Lösung	5	30	30	25	5	5	25	25	20	2
Bohnenbrühe	1 : 1 phys. NaCl-L.	5	25	30	25	5	5	25	25	20	2
Bohnenbrühe + 3 % Dextrose	—	5	25	30	25	5	5	25	20	20	2
Maltose-Dextrose-Bouillon	—	5	20	15	25	5	2	15	15	30	2
Cornsteep Liquor	—	2	25	5	10	30	2	20	2	5	30
Cornsteep Liquor + 3 % Dextrose	—	2	10	5	10	2	2	5	2	5	2

Das Verhalten der verwendeten Organismen gegen die verschiedenen Nährmedien war erwartungsgemäß nicht einheitlich. Während Saccharomyces und Candida anspruchslos gegen das Milieu waren, erwiesen sich die 3 übrigen Testorganismen als bedeutend anspruchsvoller, wenn überhaupt ein Wachstum erfolgte. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, erwies sich Cornsteep-Liquor + 3 % Dextrose für das Wachstum aller untersuchten Hefen am günstigsten. Jedoch auch Maltose-Dextrose-Bouillon, Bohnenbrühe mit Dextrose, sowie Cornsteep-Liquor ohne Zucker gestatteten allen Testpilzen Wachstum, wenn auch ein zum Teil bedeutend langsameres.

Zur sicheren Diagnosestellung für die Pilzkultivierung aus Substraten, in denen nur geringe Einsaat zu erwarten ist, werden also vorgeschlagen:

Bei Blut oder Liquor werden je 4 ml abgenommen, hiervon wird je 1 ml in folgende Nährböden übertragen: 2 Röhrchen mit Cornsteep-Liquor + 3 % Dextrose, 1 Röhrchen Dextrose-Maltose-Bouillon und 1 Röhrchen mit Dextrose-Bohnenbrühe. Bei Blut ist eine Wiederholung an den zwei folgenden Tagen empfehlenswert. Bei der Kultivierung für die ophthalmologische Diagnose werden dieselben 4 Nährmedien empfohlen, das Material wird mit der Öse eingebracht.

Diskussion

Die Kultivierung von Hefen in Nährlösungen ist bei geringer Einsaat immer mit Schwierigkeiten verbunden, dürfte jedoch für die Diagnose bei generalisierten Mykosen oder Pilzerkrankungen des Auges oft ausschlaggebend sein. Hingegen konnten wir trotz langjähriger Erfahrung niemals Insuffizienzen in der Kultivierung von Pilzen aus Harn, Pleurapunktaten und Bronchialsekreten auf einem der gebräuchlichen Pilznährböden feststellen.

Die Nährböden, die wir für unsere Einzell-Kulturen verwendeten und von denen nur wenige der Prüfung innerhalb der Versuchsreihen standhielten, sind sicherlich nicht die einzigen, jedoch die bei uns gebräuchlichsten. Vor Heranziehung eines neuen Milieus zu der oft schwierigen Kultivierung aus Blut, Liquor oder Augenabstrichen wird wieder eine Einzell-Kultur-Untersuchung nach A. Janke oder eine ähnliche Versuchsmethode empfohlen, um die für Patienten und behandelnden Arzt oft ausschlaggebende Diagnose rasch und verläßlich zu erhalten.

Nach eigenen Erfahrungen sind bei diesen Erkrankungen anaskosporogene Hefen am häufigsten vertreten (Patientenmaterial aus Österreich). Aus der Subfamilie der Cryptococcoideae scheinen die Genera Torulopsis und Candida und aus der Subfamilie der Rhodotoruloideae verschiedene Rhodotorula-Arten am häufigsten auf (Identifizierung nach L. Lodder). Da die Candida in ihren Ansprüchen an den Nährboden sehr bescheiden ist, muß das besondere Augenmerk auf die beiden anderen Erreger gelegt werden, die sich so eigenwillig bei der Kultivierung benehmen.

Zusammenfassung

Schwierigkeiten bereitet häufig die Kultivierung von Pilzen aus Blut, Liquor und Abstrichen vom Auge, weil bei geringer Einsaat das Wachstum der Pilze im üblichen Milieu nur langsam erfolgt.

Mittels Einzell-Kulturen wurden die für alle verwendeten Testorganismen günstigsten Medien festgestellt. Es waren dies Cornsteep-Liquor + 3 % Dextrose, Maltose-Bouillon und Dextrose-Bohnenbrühe.

Durch Zusatz von Blut verschiedener Herkunft (gesunder Mensch, gesundes Kaninchen, Kaninchen nach überstandener Pilzinfektion, Kaninchen nach Pilzinfektion mit letalen Ausgang) sollte das Vorhandensein hemmender Faktoren untersucht werden, die die Ursache für ein langsameres Wachstum in vitro sein könnten. Bei fünffacher Verdünnung der defibrinierten Blutproben mit dem Milieu lag keine Abweichung von den Kontrollreihen vor.

Literatur

Carpenter, A. M.: Antibiotics a. Chemother. **5**, 255, 1955; **5**, 263, 1955. — Janke, A., Zikes, H.: Arbeitsmethoden der Mikrobiologie, Steinkopf Dresden, 1928. — Janke, D.: Arch. Klin. exper. Derm. **204**, 124, 1957; **208**, 470, 1959. — Janke, R. G.: Zbl. Bakt. I. Orig. **160**, 628, 1954. — Hallmann, L.: Bakteriolog. Nährböden, Georg Thieme, Stuttgart, 1953. — Lodder, L.: The Yeasts, North-Holland publishing company, Amsterdam, 1952. — Mlczoch, Wr. Klin. Wschr. **67**, 1, 1955. — Moore, M.: J. Lab. Clin. Med. **37**, 703, 1951.

Anschrift der Verfasserin: Dr. phil. Josefine Granits-Thurner, Wien 9, Alserstr. 4.

Beitrag zur Behandlung der Interdigitalmykosen

Von D. JAKAC und H. KNIGGE

Aus der Hautklinik der Städt. Krankenanstalten Dortmund
(Chefarzt: Prof. Dr. med. Carrié)

Unter den Pilzerkrankungen der Haut ist die Interdigitalmykose (Epidermophytie, Tinea) die weitaus häufigste Dermatomykose.

Auf ihre ständige Zunahme, besonders in den letzten Jahrzehnten, sei es in Deutschland bzw. Europa und auch in anderen Gebieten, wurde verschiedentlich hingewiesen und die Gründe hierfür sowie die sich daraus ergebenden Probleme erörtert (Beck, Carrié, Grimmer, Schreus u. a.). Allein zahlenmäßig rücken mykologische Themen auf Kongressen und in der Literatur immer mehr in den Vordergrund, ein Umstand, der die Bedeutung der Epidermophytien unterstreicht.

Im Hinblick auf das bereits vorliegende ausführliche Schrifttum, insbesondere der letzten 10 Jahre, erübrigt es sich, Epidemiologie, Symptomatologie und Therapie der Interdigitalmykosen an dieser Stelle noch einmal eingehend oder gar zusammenfassend darzustellen.

Es darf hier nur vielleicht darauf hingewiesen werden, daß mit der absoluten Zunahme der Epidermophytien auch eine Vermehrung der Zahl ihrer Komplikationen (z. B. Mykide bzw. mykotische Ekzeme [Carrié] einherging. Die Komplikationen sind es auch, die sich durch Therapieresistenz und Rückfallneigung auszeichnen und häufig langdauernde ambulante oder stationäre Behandlung bedingen. Hierdurch wird diese Erkrankung nicht nur in medizinischer, sondern auch in wirtschaftlicher und sozialer Hinsicht bedeutungsvoll.

Interdigitalmykosen sind als Ausdruck mykotischer Superinfektionen auf dem Boden primärer Berufsdermatosen (Ekzeme) bekannt. Die Häufigkeit dieser Komplikationen, die nach Memmesheimer das Abheilen derartiger Berufsekzeme auch nach Berufswechsel wesentlich erschweren, wenn nicht gar unmöglich machen, wächst entsprechend der Zunahme der Pilzinfektionen stetig (Carrié und Schreus).

In diesem Zusammenhang sei noch einmal die Rolle der Interdigitalmykosen für die Auslösung der oben erwähnten Komplikationen, meist in Form der sog. mykotischen Ekzeme (Mykide) unterstrichen. Sie können bei entsprechender Reaktionslage der Haut am übrigen Körper, insbesondere aber an den Händen auftreten, wenn der Primärherd in den Zehenzwischenräumen in stärkerem

Das neue Prinzip in der Behandlung der Dermato- und Onychomykosen

Heilung von innen nach außen

LIKUDEN®

Griseofulvin »HOECHST«

Das orale Antimykoticum

Indikationen
Fadenpilzerkrankungen wie
Epidermophytie, Trichophytie,
Favus, Mikrosporie

Spezifischer Effekt
Keine antibakterielle Wirkung
Gute Verträglichkeit

Packungen und Preise
Tabletten zu 250 mg
25 Tabletten DM 20,60 o. U., (lt. At.)
Anstaltspackungen

FARBWERKE HOECHST AG vormals Meister Lucius & Brüning FRANKFURT (M)-HOECHST

Ph 839a

EXCERPTA MEDICA

Die Excerpta Medica helfen Ihnen Zeit sparen. Sie orientieren in konzentrierter und objektiver Form über alle neuen Erkenntnisse Ihres Fachgebietes. Die Lektüre einer einzigen Zeitschrift vermittelt Ihnen alles Wesentliche aus der medizinischen Literatur der ganzen Welt.

ÜBERSETZUNGSDIENST

Wir erlauben uns, Sie an die bequemen Bedingungen zu erinnern, die Sie durch unser Übersetzungsbüro erhalten können. Schnelle Übersetzungen medizinischer Veröffentlichungen und Manuskripte werden ausgeführt. Ein Stab Übersetzer mit fachmännischer Erfahrung in medizinischer Schreibarbeit und Terminologie steht Ihnen zur Verfügung und gewährleistet exakte Arbeit.
Die Kosten sind bescheiden. Senden Sie uns bitte eine Beschreibung der gewünschten Übersetzung; mit umgehender Post wird Ihnen der Preis mitgeteilt.

ÜBERSETZUNGSDIENST EXCERPTA MEDICA
Kalverstraat 111 AMSTERDAM Die Niederlande

ZEITSCHRIFTEN UNSERES VERLAGES

Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Organ des Praktikers
Begründet von Erich Langer†
Schriftleitung:
Prof. Dr. med. Heinz Grimmer, Berlin
Preis des Einzelheftes DM 2,50
Im Jahr erscheinen zwei Bände mit je 12 Heften
Preis je Band DM 30,— zuzüglich Porto

Mykosen

Organ für experimentelle u. klinische Mykologie
Schriftleitung:
Prof. Dr. med. Heinz Grimmer, Berlin
Preis des Einzelheftes DM 2,50
Erscheinungsweise vierteljährlich

Aesthetische Medizin

(Medizinische Kosmetik)

Kongreßorgan der Deutschen Gesellschaft für die Aesthetische Medizin und ihre Grenzgebiete
Schriftleitung:
Prof. Dr. med. H. Th. Schreus, Düsseldorf
Prof. Dr. med. K. Halter, Berlin
Erscheint monatlich, Bezugspreis vierteljährlich DM 10,—

Berliner Medizin

Organ für die gesamte praktische und theoretische Medizin
Schriftleitung:
Prof. Dr. med., Dr. med. vet. h. c.
M. H. Fischer, Berlin
Erscheint zweimal im Monat, Abonnementspreis pro Quartal DM 4,50 zuzüglich Porto

BERLINER MEDIZINISCHE VERLAGSANSTALT GMBH
BERLIN-LICHTERFELDE

Maße irritiert wird (z. B. unzweckmäßige, schweißtreibende Fußbekleidung, Unverträglichkeit lokaler Behandlungsmaßnahmen usw.).
Darüberhinaus werden Hautpilzerkrankungen, also auch Interdigitalmykosen für die Entstehung einer Sensibilisierung gegenüber Penicillin und dadurch bedingte anaphylaktische Erscheinungen bereits bei der ersten Applikation dieses Antibiotikums verantwortlich gemacht (Templeton, Lundsforda und Allington; Philipps, Fegeler).
Es ergibt sich somit, daß Interdigitalmykosen mit noch so geringfügigen klinischen Erscheinungen eine erhebliche Bedeutung als Infektionsquelle für die Umwelt wie auch als Fokus für das Auftreten von Mykiden etc. bei „Mycose-Trägern" haben. Sie bedürfen daher einer fortlaufenden Behandlung bzw. einer Abheilung.
Dazu stehen neben den bekannten älteren Antimykoticis zahlreiche neuere antimykotisch wirksame Stoffe unterschiedlicher chemischer Herkunft in den verschiedensten Fertigpräparaten zur Verfügung. Ihre große Zahl weist darauf hin, daß sich bisher noch kein Antimykoticum als eindeutig den anderen überlegen erwies und so zum Mittel der Wahl wurde. Das wird wohl auch letzten Endes — wie es z. Zt. der Fall ist — durch die Hartnäckigkeit und Rückfallneigung der Interdigitalmykosen ad oculos demonstriert. Wir haben bei der Behandlung der Epidermophytie und ihrer Komplikationen analoge Verhältnisse wie bei der Gonorrhoetherapie vor Anwendung der Sulfonamide und Antibiotica. Auch damals kamen immer wieder „neue" heute längst vergessene Präparate „auf den Markt".
Solange wir ein in jedem Falle sicher wirkendes Antimykoticum nicht besitzen, ist es für die Praxis von Vorteil, über eine größere Auswahl unterschiedlich wirkender fungizider Substanzen zu verfügen. Bei der Behandlung der Interdigitalmykosen ist man doch häufiger gezwungen, das Antimykoticum zu wechseln, entweder, weil das applizierte Präparat nicht vertragen wird oder der therapeutische Erfolg ausbleibt. Inwieweit das Letzte auf eine zu geringe Tiefenwirkung des Antimykoticums oder aber auf eine Resistenz der Dermatophyten zurückzuführen ist, wird nicht immer zu klären sein. Resistenzsteigerungen insbesondere von Tr. interdigitale (Kaufmann-Wolf) beobachteten und beschrieben u. a. Murphy und Rothman, Sing und Verlagen, Kaden sowie Götz. Kaden wies eine derartige Resistenzsteigerung gegen immer stärkere Konzentrationen von Chloroxychinolin und Fettsäuren mittlerer Kettenlängen nach.
Diese Überlegungen veranlaßten uns, die therapeutische Brauchbarkeit eines Antibioticums zu prüfen, dessen Fungicidität durch v. Beyma erstmalig beobachtet wurde. Es wird aus der Kulturflüssigkeit von Penicillium notatum 1929 nach einem besonderen Verfahren hergestellt und unter der Bezeichnung Antimycin forte in Salbe, alkoholischer Lösung oder Puder incorporiert in den Handel gebracht.
Die Substanz zeichnet sich im Tierversuch durch gute Verträglichkeit aus. Sensibilisierungserscheinungen wurden dabei nicht beobachtet. Die Dosis letalis liegt bei intraperitonealer Applikation bei 92 mg/kg Maus.
Eine Veröffentlichung über die fungistatische Wirksamkeit des Antimycin in vitro liegt bisher von Halbeisen vor. Er berichtet über eine gute Wachstumshemmung verschiedener Sproß- und Fadenpilze, u. a. auch von T. interdigitale, T. rubrum und Epidermophyton inguinale als häufige Erreger der Interdigitalmykosen.

Klinisch erprobte das Antimycin bislang Hoops vorwiegend in Form der alkoholischen Lösung. Dieser Autor sah wie Midana gute Behandlungserfolge bei zahlreichen Fällen von Mykosen der Haut.
Mitteilungen über mikroskopische bzw. kulturelle Befunde während und nach der Behandlung mit diesem Antimykoticum liegen nicht vor.
Unsere Absicht war, uns über die Wirksamkeit der Antimycin-forte Salbe durch mikroskopische und kulturelle Untersuchungen ein Bild zu machen und ihre Verträglichkeit zu beobachten.
Zur Beurteilung der Ergebnisse schien es uns wichtig, die Behandlung bei einem klinisch möglichst einheitlichen Krankengut durchzuführen. Da der Nachweis von Dermatophyten bekanntlich bei klinisch geringfügigeren Interdigitalmykosen meist leichter gelingt als bei Epidermophytien mit stärkeren entzündlichen bzw. ekzematösen Veränderungen, wählten wir für unsere Untersuchungen Fälle aus, die in den Zwischenräumen mehr oder weniger Schuppung, Maceration oder Rhagaden aufwiesen.

Zur Methodik

Nachdem bei 50 Versuchspersonen im Schuppenmaterial der Zehenzwischenräume mikroskopisch, davon in 28 Fällen auch kulturell, Dermatophyten nachgewiesen worden waren, wurden die Zehenzwischenräume des rechten Fußes mit Antimycin-forte-Salbe, die des linken mit verschiedenen uns als antimykotisch bewährten Präparaten einmal täglich behandelt.
Die mikroskopische Untersuchung erfolgte nach Aufhellung des Schuppenmaterials in Kalilauge, die kulturelle auf Nährböden (Sabouraud), denen entsprechend den in der Literatur gemachten Vorschlägen Cycloheximid zugesetzt war, um die Ausbeute an pathogenen Dermatophyten zu erhöhen und das Schimmelwachstum zu unterdrücken (Whiffen, Georg, Fegeler u. a.).
Es wurde nun in Abständen von fünf Tagen geprüft, inwieweit klinisch ein Unterschied zwischen rechtem und linken Fuß in bezug auf Besserung oder Abheilung der Interdigitalmykose zu beobachten war, ferner ob und wie lange mikroskopisch oder kulturell sich noch Fungi nachweisen ließen.

Ergebnisse

Es kann vorausgeschickt werden, daß die Veträglichkeit der Antimycinsalbe in allen Fällen sehr gut war. Weder fanden sich objektiv irgendwelche Hautveränderungen im Sinne einer Unverträglichkeit noch wurden subjektiv Beschwerden wie Juckreiz etc. vorgebracht. Auch bei Anwendung über mehrere Wochen konnte in keinem Falle eine Sensibilisierung mit entsprechenden Hautveränderungen beobachtet werden.
Die kulturellen Untersuchungen ergaben zu Anfang bei insgesamt 28 Patienten 13 Fälle von Tr. rubrum Cast., 8 von Tr. interdigitale und 4 von Cand. albicans. In drei Fällen konnte der Erreger nicht klassifiziert werden.
Aus der Tabelle geht hervor, daß etwa nach 10tägiger Anwendung von Antimycinsalbe Dermatophyten sich nicht mehr züchten ließen. Der mikroskopische Pilznachweis war bei einigen wenigen Fällen während längerer Behandlungszeit zu erbringen, d. h. auch nach 15 Tagen waren bei diesen noch Pilze nachweisbar.
Besonders wesentlich erscheint uns, daß die Kontrollbehandlung mit solchen Antimykoticis durchgeführt wurde, die sich seit Jahren in Klinik und Praxis als besonders wirksam erwiesen hatten. Zum Teil wurden sie zudem alternierend appliziert, um Resistenzausbildungen zu vermeiden und damit ihre fungicide Wirkung zu verstärken. Ihre Tiefenwirkung versuchten wir ferner dadurch zu steigern, daß vor Wechsel des Antimycoticums für kurze Zeit eine keratolytische Salbe zur Anwendung kam.

Die Vergleichsbedingungen lagen also für die Antimycin-forte-Salbe ungünstig, da links (Kontrolle) eine theoretisch intensivere Behandlung als rechts durchgeführt wurde. Zu erwarten wäre also, daß der Prozentsatz der Heilungen unter dieser Therapie höher liegt als rechts, wo lediglich Antimycinsalbe appliziert worden war.

Es zeigte sich jedoch, daß klinisch in etwa der gleichen Zeit eine Abheilung bzw. Besserung eintrat, und sich — wie aus der Tabelle hervorgeht — mikroskopische und kulturelle Befunde der Kontrolluntersuchungen annähernd gleich verhielten.

Die Antimycin-forte-Salbe erwies sich somit den seit langem hochbewährten Antimykoticis als durchaus ebenbürtig. Da bei unserer klinischen und experimentellen Prüfung neben der fungiciden Wirkung auch die sehr gute Verträglichkeit der Antimycin-forte-Salbe beobachtet werden konnte, ist man wohl berechtigt, sie zur Behandlung insbesondere der Interdigitalmykosen zu empfehlen.

Tabelle:

	v. d. Behandlung		nach 5	10	15	20 Tgn.
Mikr.	re	50	22	4	2	2
Pilznachweis	li	50	28	7	4	3
kult.	re	26	4	—	—	—
Pilznachweis	li	28	5	1	—	—

Zusammenfassung

Durch mikroskopische und kulturelle Untersuchungen konnte die antimykotische Wirksamkeit eines in der Antimycin-forte-Salbe enthaltenen Antibioticums bestätigt werden. Es erwies sich als ebenso wirksam wie die von uns zum Vergleich benutzten Antimykotica.

Auf die Bedeutung der Interdigitalmykosen wird hingewiesen.

Literatur

Beck: Zschr. Haut-Geschl.krkht. 19, 1 (1955). — Deyma, v. u. P. Jungmann: Chem. Courant 53, 220 (1954) zit. n. Th. Halbeisen. — Carrié, C.: Prakt. Leitfäden d. berufl. Hautkrankheiten, 1951. — Carrié, C.: Vortrag auf d. 21. Tg. d. dtsch. derm. Gesellsch. Heidelberg (1949). — Fegeler, F.: Mykosen Bd. 1, 6 (1958). — Fegeler, F.: Dermatologica 113, 65 (1956). — Fegeler, F.: Zschr. Haut-Geschl.krkht. 9, 249 (1959). — Georg, L.: Arch. Derm. Syph. (Chicago) 67, 355 (1953). — Götz, H.: Arch. f. Dermat. 195 (1952 53). — Götz, H.: Hautarzt 10, 433 (1956). — Götz, H.: Hautarzt 11, 481 (1956). — Grimmer, H.: Arch. f. Dermat. 198, 363 (1954). — Halbeisen, Th.: Zschr. Haut-Geschl.krkht. 26, 3 (1959). — Hoope, E. H.: Zschr. Haut-Geschl.krkht. 25, 9 (1958). — Kaden: Zschr. Haut-Geschl.-krkht. 15, 1 (1953). — Kaden: Arch. Dermat. Syph. (Berlin) 197, 528 (1954). — Memmesheimer, A. M.: Berufsdermatosen 5, 5, 209 (1957). — Murphy u. Rothma, St.: zit. n. Kaden. — Midana, A.: in Vorbereitung. — Philipps, B.: zit. n. Fegeler. — Sing u. Verlagen: Dermatologica 90, 139 (1949). — Schreus, H. Th.: Berufsdermatosen 4, 201 (1956). — Templeton, H. J. Lundsforda, C. J., Allington, H. V. zit. n. Fegeler. — Whiffen, A. J.: Journ. Bact. 56, 283 (1948).

Genus Blastomycoides As A Mykological Entity

Von M. K. MUFTIC

The importance of filamentous yeast-like fungi as etiological factors in different dermatothrophic and visceral mycoses was considerably increased especially after introduction and abuse of the antibiotic therapy. From the clinical point of view it was convenient to put all this diseases in a clinical entity. This group of diseases caused by filamentous yeast-like fungi is better known under name: Blastomycoses. From the mycological point of view they are indeed very rigourosly discernated, and an uniform conclusion about different species — causal factors of blastomycoses-was not achieved.

Blastomycoides as a genus of Ascomycetes was described by Link (1816 †) with species representing genus: Blastomyces luteus. After Vuillemin (1919) found that it was identical with Aleurisma flavissimum (Chevalier, 1836), he proposed a abolishment of the genus: Blastomycoides. That conception unfortunatelly induces many mistakes in mycological classification, because certain species of Blastomycoides according to this theory, were designed as Aleurisma, other as Scopulariopsis and others were put in various mono-generic and mono-specific families. To ameliorate this misinterpretation Bogliolo and Aroeira-Neves (1952) proposed inclusion of several species of the old genus Blastomycoides into genus Aleurismaceae, which will include three of the etiological factors of blastomycoses (Bl. dermatitidis, Bl. brasiliensis and Coccidioides immitis). This classification was, of course, established only on the basis of morphogenetic characteristics of the filamentous phase of their growth, strictly corresponding to the Vuillemin conception.

With discovery of Blastomyces cerolytica (Muftic 1949) genus Blastomycoides (Constantin and Rolland 1889) has to be reconsidered. It is not very approved and accepted that the filamentous phase is the only criterium for determination of fungi, especially when they have a yeast phase of growth. Sexual forms of Blastomycoides shows special characteristics, but inspite of that they were not considered in the determinations of the corresponding specia. It is not my intention to say that Vuillemins conception is uncorrect from botanical point of view, but it is well known that vegetative forms in the great majority of fungi are very similar and that very fact cannot be the only factor in morphological differentiation between different genera and specia. For this reason I believe that only after consideration of the whole life cyclus (vegetative, yeast and sexual phase) we can forward a proper determinative judgement about systematical place of this or that fungi. As concerned Blastomycoides, the difficulty was in obtaining in vitro yeast phase as well as obtaining perfect sexual forms in the saprophytic phase of their life. Morphological and genetical data concerning several Blastomycoides were not available up till now. Several attempts were tried to obtaine in vitro yeast forms and sexual phase in different filamentous fungi. As it is known in ordinary mycological media they growth only as vegetative mycelium resembling very much Aleurismaceae, the fact which has influenced Bogliolo and Aroeira-Neves to admit them in the genus Aleurismaceae. In the time Mackinon and Edwards (1950) succeeded to obtain interconversion of the filamentous to the yeast phase in Blastomyces dermatitidis and Blastomyces brasiliensis by variation of different thermal and other physical factors. Titswort and Greenberg (1950) obtained

yeast phase of Histoplasma capsulatum in continuity on eggs-yolk-potatoes medium De Monbreun (1935) introduced a method which can be used for continuous cultivation of yeast phase of different filamentous fungi. He inoculated mycelial elements into sensitive animals and then reinoculated infestant material in protein rich media as: rabbit-blood agar or Petragnani medium (without malachit green). Incubation was always on 37 C. Nickerson and Van Rij (1949) preserved yeast phase in continuity by addition to the media different reducing and chelating substances as: cystein, glutathion, sodium thioglycollate and 8-hydroxyquinolin. Roland and Barbieri (1950) used for the same purpose BAL. Sherr (1952) stated later that high temperature (above 35 C), alkalinity of media and aboundance of SH'-radicals, support growth of yeast phase, and inhibit filamentous progrediance. Conant (1941) observed the yeast phase of H. capsulatum in sealed tubes of blood agar, but not in unsealed. Bullen (1949) was able to grow the yeast-sike phase of the dimorphic, pathogenic fungi, H. capsulatum, B. dermatitis and Sporotricum schenckii on petone agar by controlling carbon dioxide content of the atmoshere above the culture.

MacNeal and Taylor (1914) observed multiplication of the parasitic form of Coccidioides immitis in infected pus when added to ascitic fluid or gelatinised horse serum contaning sterile kidney slices. Lack (1938) reported on development of this forms from arthorospores inoculated into Hall tubes contaning glucose broth and pertially coagulated egg. albumin. Baker and Mrak (1941). observed development of this phase of Cooc. im. in a variety of solid media when active growht has ceased as a result of drying of the media. Burke (1951) reported the appearance of lkherueles in a partially defined solid medium containing coccomit milk. Connant and Vogle (1954) observed spherules in cultures transfered to Sabouraud's medium folliwing exposure to Tween 80. Lubarsky and Plunket (1955) produced peranitic phase growth of Coccidioides immitis in Tyrodes solution, supplemented with chick-embryo extraxt and using lithium hydrotide and Tamol „NN" (sodium salt of a condenset aryl sulserum. Converse (1955) succeed to obtain pure parasitic phase growth in Vitro using lithium hydroxide and Tamol „N" (sodium salt oft a condensed aryl sulfonic acid), and that with complete exclusion of mycelial forms.

By oxidative desamination of tryptophane different fungi forms auxin and auxin-like substances which are according to Sherr (1952) identical with the so called: „elongation factors". These compounds induced elongation forms in the dimorphic yeast-like fungi as well in pure yeasts, and represent the main factors in formation of the mycelial stage of growth. By ageing concentration of auxin-like substances increase and for that reason elongation forms are observed in older cultures. This phenomenon was described by Nadson and Krassilnikov (1932), and Punkari and Henrici (1933).

Zikes (1920) observed formation of elongation forms at low temperatures (9—20 C). Sherr (1952) described the same fact by use of low pH concentrations. Different metallic ions can influence formation of elongation forms, also Nickerson and Van Rij (1949) observed this phenomenon in cultures containing cobalt salts, and Mickles and Jonnes (1940) in cultures with lithium and boron salts. Different organic compounds and especially narcotics have the same action. Levan and Sandwall (1943) discovered a reaction designed as: **„camphor reaction"** or **„of"** which is related to acceleration of elongation formation in different yeast, and yeast-like fungi, by camphor and other more or less related organic substances. More than 50 different organic compound were

found to have the „of“ properties. Segal (1939) found „of“ properties in fusel oil and higher aromatic alcohols; Dodge (1952) in methylcholantrene; Cock, Hart and Jolly (1939) in dibenzantracene; Sherr (1952) in other carcinogens; Nickerson and Van Rij (1949) in penicillin and Mickle and Jonnes (1940) in immune rabbit serum.

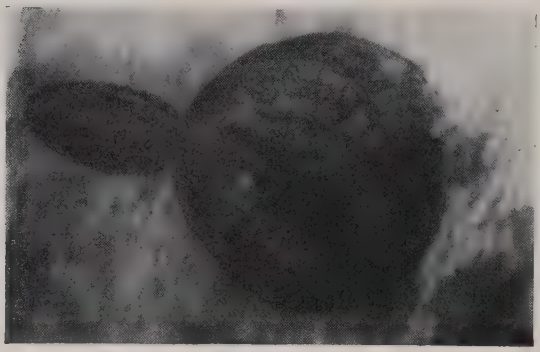


Abb. 1
Blastomyces immitis
Budding form

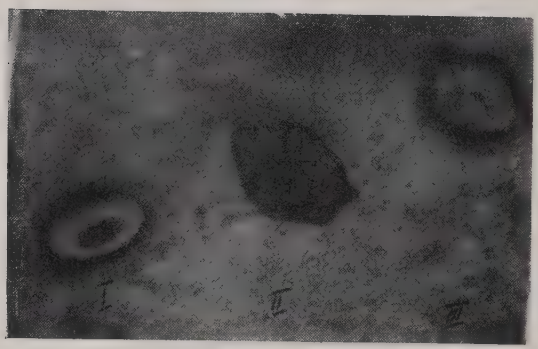


Abb. 2
Ascospore I
Dycarion II
Diplont (yeast) III
of Blastomyces immitis

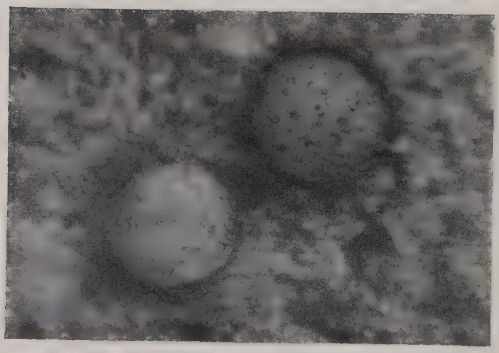


Abb. 3
Asci of Blastomyces in
arteficial medium

Experimental

To obtain yeast phase of Blastomycoides in vitro in contimnuity I supposed that elimination of the factors which help production of auxins and auxin-like substances would be the best method in the case. Inactivation of the enzymes which participate in oxidative desamination of tryptophane was the first aim of the attack. For this reason different antioxidative compounds were used. They are in general chelating compounds which inactivate enzymes by removal of different metallic ions responsible for the enzyme activation as: cystein, glutathion, sodium thioglycollate, B A L, salicylaldoxime, quinaldic acid, 8-hydroxyquinaldine and 8-hydroxyquinoline. Two other inhibitors of desaminase were used, for which we cannot be sure that they have chelating power, they are: urea and semicarbazide. As basal medium the Wickerhams solution was used. Incubation was done in room temperature (38—40 C in subtropical regia) and also on a fixed incubator at 37 C. The influence of variation of pH concentration on the filamentous-yeast phase relationship was also studied.

Auxanographic tests (in yeast phase of Blastomycoides) are done according N e g r o n i and D a g l i o (1949) methode. Substances which are investigated are put in the small glass cilinders (resembling those used for antibiotic tests) already planted in Wickerhams agar plates. Alternativelly in nitrogen substances test and in carbohydrates substances test corresponding original nitrogen or carbohydrate substances are not included in the original medium.

In the morphogenetic study of the yeast phase of Blastomycoides it was found a close relationship as far as cytological elements concerned. The yeast forms were investigated in different interval of time after inoculation, and special attention was paid to the budding forms. It is difficult to distinguish farcelly yeast colonies of Blastomycoides from its macroscopic aspect. Only in microscopial preparations there are typical morphological differences, which can be a base for identification. As far as regards vegetative spores (aleurospores and chlamydospores) of the filamentous phase, they are common to a great variations of fungi very advanced, some times, in evolution, and differentiation.

The films of yeast-forms of Blastomycoides are fixed by flame or by osmic acid vapour, and then stained by N e g r o n i (1949) method with Sudan III and Gueguens reagent. Other slides are treated by F i a l h o s (1947) silver-diethanolamide impregnation. The characteristic cytological elements are mentioned on the Table no 3. From the cellular elements observed in the yeast-cells we found simple gram-positive argentophile granulations and acidophile spheruli's. These elements seem to be formed from nucleotides as it was established by Feulgen stain. In Blastomyces dermatitidis and Blastomyces cerolytica only a kind of fine granulation was observable. In Blastomyces brasiliensis and Coccidioides immitis voluminous and very acidophile sphere were found. Picture no 2. shows this spherule in yeast-form of Coccidioides immitis (or Blastomyces immitis), with a clear differentiation between three stage of formation. The first on left is an ascospore, the medium a nucleous under transformation (desagregation) and right, representing a typical yeast cell. The ultramicroscopic picture as well as electron-microscope picture no 1 shows the same budding yeast cells of Blastomyces immitis.

Whenever a suspicion was entertained, concerning ascopores, whether they are in reality spores or fatty droplets or other kind of particular cellular conglomerations, we have used Monawets (anionic detergents) for lysis of cell-wall and dispersion of the cellular elements in an convenient detergent (Monapal) using

this suspension as inoculation material to proof whether this elements can growth or not. It was been done in view of De Monbreun conception, concerning sexual forms of Blastomyces dermatitidis, where true ascospores were interpreted as fatty droplets by the mentioned author, without a standing proof for this claim. For obtaintion of asci in different Blastomycoides we used Tween 85-spermin agar. After incubation time was ripe, surface of cultures was washed by 40 per cent glucose solution containing 2 per cent Monapal (non ionic detergent), and filtered through Glass filter No: 00, to prevent mycelial particles to pass through. Single spore cultures in hanging drops as well as slide culture were used with different synthetic or enriched media. We used as routine Wickerhams solution and Sabouraud agar. Alternativelly with presence or absence of elongation factors inhibitors a yeast phase growth or a filamentous phase growth was obtained. In Blastomyces cerolytica was previously described (M u f t i c 1957) that consumation of dycarion phase was dependant on the presence of so called: "c a r y o g a m y f a c t o r s" as it is the case in other Blastomycoides. This factor indeed may be extrinsic as it is the case in Blastomyces dermatitidis and Blastomyces cerolytica or it may be intrinsic as it was observed in Blastomyces brasiliensis and Blastomyces immitis.

Results

The inhibitors of tryptophane oxidase-desaminase were capable to unhibit mycelial growth of Blastomycoides. Of course that they differ in the efficacity according to the species and according other factors as pH concentration, temperature and previous treatment of the inoculum. Cystein was for example capable to maintain yeast-phase growth in all kind of Blastomycoides except Coccidioides immitis. 8-hydroxyquinaldin promote yeast growth in Blastomyces dermatitidis and a bit in Blastomyces brasiliensis, but it has no effect in Blastomyces cerolytica and Coccidioides immitis. 8-hydroxyquinolin maintain yeast phase in all Blastomycoides except Bl.cerolytica.Most effective agent in all kind of Blastomycoides was semicarbazide, and for this reason we use it in all further studies as a standard method. Yeast like growth request a limited pH concentration, which is some times very narrow for some of them. Bl.dermatitidis request for e.g. a range of pH between 6-8, Bl.brasiliensis from 4-8, Bl.cerolytica from 3-7, Coccidioides immitis from 6-8. As far as auxanographic charts concern, there is a very close relationship between all kind of Blastomycoides. All of the species cannot use nitrates or nitrites, but all of them use ammonium salts. It is very characteristic for the Blastomycoides that they use spermine, and it was a very important fact in differentiation between Blastomycoides and other yeast's and yeast-like filamentous fungi. From sugars most preferable seems to be maltose, but lower alcohols as ethanol for example are used only scarcelly by Bl.cerolytica.

Nitrogen substances Auxanogram

Substance	Blastomyces dermatitidis	brasiliensis	cerolytica	immitis
Potas.nitrate	—	—	—	—
Potas.nitrite	—	—	—	—
Potas.rhodanide	—	—	—	—
Nitrocellulose	—	—	—	—

Nitrogen Substances Auxanogram

Substance	Blastomyces dermatitidis	brasiliensis	cerolytica	imitis
Ammonium chloride	++	++	++	+
Urea	+	±	+	—
Glycol	+	+	+	—
Peptone	++	+	+	+
Histamine	—	—	—	—
Ethylendiamine	—	—	±	±
Spermine	+	+	+	+

Hydrocarbon and carbohydrate substances Auxanogram

Substance				
Glucose	++	+	+	+
Saccharose	+	+	+	±
Lactose	+	+	+	+
Galactose	+	+	+	+
Maltose	++	+	+	+
Raffinose	+	—	+	+
Mannitol	++	+	+	++
Dulcit	+	+	+	±
Dextran	+	+	+	+
Amylum	±	±	+	±
Glycerol	±	±	±	±
Ethanol	—	—	+	—
Amyl alcohol	—	—	—	
Sod.acetate	—	—	—	—
Sod.benzoic	—	—	—	—
Oleic acid	—	—	±	—
Paraffine	—	—	++	—

Microscopic morphology of yeast forms of Blastomycoides

Blastomyces	form	capsule	budding	aspect
dermatitidis	round	thick	monopolar	granules
brasiliensis	ovale	no	multipolar	spherules
cerolytica	elipsoid	thin	monopolar	granules
immitis	ovale	no	monopolar	granules

pH concentration range permitting yeast form growth in Blastomycoides

Fungus	P. pH 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Bl.dermatitidis						+	+	+	+					
Bl.brasiliensis				+	+	+	+	+	+	+				
Bl.cerolytica			+	+	+	+	+	+	+					
Bl.imitis						+	+	+	+					

Yeast-phase growth Promoting Factors

Fungus	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Bl.dermatitidis	++	++	++	++	±	±	+	+	+	++
Bl.brasiliensis	++	++	+	++	—	—	±	+	±	++
Bl.cerolytica	++	++	+	+	+	±	—	—	±	++
Bl.immitis	—	—	—	±	—	—	—	±	—	+

Legenda:

I = cystein
II = gluthation
III = sod.thiogycol.
IV = B A L
V = salicylaldoxime
VI = quinaldic acid
VII = 8-hydroxyquinaldine
VIII = 8-hydroxyquinoline
IX = urea
X = semicarbazide

Surface Active Agents inhibiting mycelial growth

S.A.Agent	Blastomyces dermatitidis	brasiliensis	cerolytica	immitis
Monamine AD-100	+	+	+	+
Monamine AA-100	+	+	+	+
Monamine ACC-100	±	±	+	—
Monamid 150-M	—	—	—	—
Monamid 150-CE	—	—	+	+
Monamid 150-ADD	—	±	±	±
Monawet Mo-70	+	++	+++	+
Monawet MM-80	+	++	++++	++
Monapal T	++	+++	++++	+++
Monamine ALF	+	++	++	+
p-p'-Dioctyldiphenyl-amine	—	+	++	+
Tween 20	++	++	++	++
Tween 80	+++	++	++	++
Tween 85	++++	+++	++	+++
Arlacel S	+	+	+	+
Brij F	+	++	+	+
Myrj G	+	++	++	++
Span W	++	++	++	++
Triton WR 1339	+++	+++	+++	+++

Legenda:

— = no activity
± = trace of inhibition
+ = evident inhibition
++ = strong inhibition
+++ = very strong inhibition
++++ = exclusive yeast forms

Remarque:

The surface active agents from No 1 up till 10 were obtained from MONA Industries U.S.A.

The surface active agents from No 11 up till 19 were obtained from HONEYWILL & STEIN Ltd., London W 1.

All surface active agents are used in 5 per cent concentration in liquid Wickerham's medium, without addition of any other agents. After incubation of one week, test tubes were centrifuged, supernatant filtered through Glass filter No 00 and then filtrate inseminated in large Petri dishes with Wickerhams agar. The task of this study was to obtain an controlable interconversion of the filamentous growth of Blastomycoides and into yeast-like phase of growth. By use of different inhibitors of tryptophane desaminase this phenomenon was completely realised. From this phase of growth after two to four reinoculations in the ordinary media another filamentous growth was observed. The question of sexual forms, represented in the genus Blastomycoides in the nude not differentiated asci was observed in all kind of them. It seems that all Blastomycoides are isogame diplonts. Its haplonts are represented only in the yeast-phase of growth, and for this reason it was not possible to obteain directly sexual forms from the yeast phase without passage through filamentous phase where probably a copulation of the haplonts occurs.

Discussion

The presence of asci in Bl.dermatitidis was first described by Moore (1933). DeMonbreun (1934) discussed value of Moore's observation, believing that the spheres observed in quiescent state are not asci, but only chlamydospores containing only fatty droplets. In experimental part of this article a methode was described which had helped in establishing the truth about this matter. After bursting of the ascus of a Bl.dermatitidis hanging drop colony, we have diluted suspension of the protruded spores and inseminated them in the Wickerhams medium, where a mycelial growth was obtained from every single spore. That means that the problem was a histological mistake, and misinterpretation of staining properties between fatty droplets and acid fast ascospores.

Bl.brasiliensis shows an very interesting form of asci. They show multiple exoascal protrudings where later characteristical conidial bodies were observed. Morphologically they resemble very much to the cyst's of Boudierella coronata (J. Constantin 1897). In Boudierella coronata formations of exospores is due to a condensation of cytoplasm in the formed budding forms, in Blastomyces brasiliensis this phase occur only after meiosis, the budding here is not only plasma condensation, but a reduction of chromosomes operation. The spores of Bl. brasiliensis cannot give again stellated ascospores if inoculated as monosporic colonies in the yeast phase supporting media. Only by passage through filamentous phase we can find again characteristic sexual forms.

Bl.cerolytica asci were studied in a previous paper (Muftic 1957). It is a haplontic yeast. Copulation occur only from filamentous phase of growth, and from ascogenic hooks, a mass of pseudohymenium with asci are formed. It was characteristic for this species that it needs special biochemical factors which accelerate consumation of the discaryophase. It might be that this cytochemical genetical characteristic is present in other fungi, but this matter was not yet further studied.

Blastomyces immitis seems to have diplobiontic yeast-forms, and in this matter differs from the other Blastomycoides. Converse (1957) suceeded to obtain ascospore-asci-ascospore reproductive cycle through several serial transfers. It is but not necessary that ascospores of Bl.immitis multiply by sexual cyclus. The fotographs shows that ascospores can transfer to the yeast cells, which can further grow by budding forms as shown in electron microscope picture,

and both cells are capable of further multiplying and formation of asci without necessity to pass through filamentous phase. This observation might be considered as still questionable because a monosporec colony of Bl.immitis was not yet studied.

Considering all morphogenetic characteristics of cytological elements in Blastomycoides we can drew following conclusions. Vegetative forms of the Blastomycoides are resembling very much each other and in the same time they show characteristical aspect observed in Aleurismaceae. According to this resemblance Bogliolo and Aroeira-Neves (1952) proposed its classification including them into Aleurismaceae. As a matter of fact all the species which are supposed to be Aleurismaceae have yeast-forms, which in parasitic circumstances and in special rearing conditions continue to grow as such forms exclusivelly. This dimorphism which is determinated by certain biochemical factors is the main reason that we have opposed classification of Blastomycoides in as Aleurismaceae. Another very important fact is the existence of perfect sexual forms in all kind of Blastomycoides, the forms which represent simplest of the Ascomyces, that means free asci, adjacent to the mycellium or intermingled into a kind of plectenhyme dissimilating a pseudohymenium. From the morphological point of view, and considering sexual forms, which are always been decisive characteristic in mycological determination, I suppose that Blastomycoides are very near to the Protomycetaceae, and they are a transitory form between Endomycetales and Taphrinales. In future we can probably decide wheter to attach them to Endomycetales or to Taphrinales, but for the moment we can say that they are filamentous, yeast forms showing fungi, with perfect sexual forms, which are doubtless ascospores.

Summary

Studies were made on some environmental factors promoting yeast-phase growth in Blastomycoides in chemically defined media. This phenomenon was obtained with inclusion of different inhibitors of tryptophane desaminase, and pure yeast phase of growth was obtained. The same factors facilitate development of perfect sexual forms and observation of its cytological characteristics. Thereafter Blastomycoides represented by: Blastomyces dermatitidis, Bl. brasiliensis, Bl.-cerolytica and Bl.immitis (former Coccidiodes immitis) form a special genus, which was very near to the Protomyces, and represents a transitory phase between Endomycetales and Taphrinales. Although vegetative mycelium of the Blastomycoides resemble to the Aleurismaceae, we cannot put them in this genus, moreover because they are dimorphic fungi (filamentous-yeast), and their sexual forms are characteristic asci, of a very primitive level. Blastomycoides represents not only a group of fungi which cause grave visceral mycoses: blastomycoses, but they are also an indiscutable mycological entity, yet represented in the genus: Blastomycoides.

Bibliography

1. Vuillemin, P.: B (1919): Bull. Soc. Sci. Nancy 3, 151. — 2. Bogliolo, L. and J. Aroeira-Neves (1952): Mycopathol. et Mycol. appl. 6, 137. — 3. Mackinon, J. E. and Edwards, H. (1950): Ann. Fac. Med. Montevideo 35, 299. — 4. Titsworth, E. H. and E. Grunberg (1950): Mycologia 42, 298. — 5. De Monbreun, W. A. (1933): Arch. of dermat. and syphil. 31, 831. — 6. Nickerson, W. J. and Van Rij, N. J. (1949): Biochim. et Biophys. Acta 3, 461. — 7. Rondoni, P. and Barbieri, G. P. (1950): Enzymologia 14, 10. — 8. Sherr, G. H. (1952): Mycopathol. et Mycol. app. 6, 182. — 9. Nadson, G. A. and Krassilnikov, N. A. (1932): C. R. Acad. Sci. URSS, A. 13, 313. — 10. Punkari, J. and Henrici, A. T. (1933): J. Bact. 26, 125. — 11. Mickles, W. and Jones, G. P. (1940): J. Bact. — 12. Levan, A. and Sandwall, C. G. (1943):

Hereditas 29, 164. — 13. Segal, R. B. (1939): Mikrobiologija (Moscow) 8, 466. — 14. Dodge, C. W. (1937): Ann. Missouri Botan. Gard. 24, 583. — 15. Cook, E., Hart, M. and Jolly, R. (1939): Amer. J. Cancer 35, 543. — 16. Negroni, P. and Daglio, G. A.: Ann. Soc. Sci. Argent. 148, 271 (1949). — 17. Negroni, P. (1949): Ann. Soc. Sci. Argent. 148, 271. — 18. Fialho, A. (1947): tic, M. (1957): Mycopathol. et Mycol. app. Arch. histol. norm. path. 443, 3. — 19. Muf- 8, 18. — 20. Moore, M. (1932): Ann. Missouri Botan. Gard 19, 397. — 21. Moore, M. (1933): Ann. Missouri Botan. Gard 20, 79. — 22. Constantin, J. (1897): Bull. Soc. Mycol. France 13, 38. — 23. De Monbreun, W. A. (1934): Amer. J. trop. med. 14, 93. — 24. Conant, N. F. (1941): J. Bact. 41, 563. — 25. Bullen, J. J. (1949): J. Pathol. Bacter. 61, 117. — 26. MacNeal, W. J. and Taylor, R. M. (1914): J. Med. Research, 30, 261. — 27. Lack, A. R. (1938): Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 38, 907. — 28. Baker, E. E. and Mrak, E. M. (1941): Am. J. Trop. Med. 21, 589. — 29. Burke, R. C. (1951): Proc. Soc. Exptl. Med. 76, 332. — 30. Conant, N. F. and Vogel, R. A. (1954): Mycologia, 46, 157. — 31. Lubarsky, R. and Plunkett, O. A. (1955): J. Bacteriol. 70, 182. — 32. Converse, J. L. (1955): Proc. Soc. Exptl. Med. Biol. 90, 709. — 33. Zikes, H. (1920): Zbl. Bakter. 50, 385. — 34. Converse, J. L. (1957): J. Bacter. 74, 106.

Anschr. d. Verf.: Dr. Mahmoud K. Muftic, Gaza, Palestine, Muhtor Street.

Referate

Rieth, H. (Universitäts-Hautklinik Hamburg-Eppendorf)

Gibt es in der Natur sexuelle Formen der hautpathogenen Pilze?

Der Hautarzt, **10**, 161—164 (1959)

In einem Hühnerbestand, der mit *Trichophyton gallinae* experimentell infiziert war und in dem sich die Infektion laufend weiter ausbreitete, wurde ein Jahr nach Infektionsbeginn ein Askomyzet mit Cleistothecien und Askosporen gezüchtet, der auch reichlich Mikroconidien bildete. Es ist aber noch ungeklärt, ob es sich dabei um das perfekte Stadium von *T. gallinae* oder um einen anderen Askomyzeten handelt.

Seeliger, Bonn

Ricardo C. Zapater (Facultad de Bioquimica y Farmacia, Buenos Aires)

Los Hongos Patógenos y Las Micosis

(Die pathogenen Pilze und die Mykosen)

Libreria "El Ateneo" Editorial, Buenos Aires 1959.

Das broschürte Büchlein beginnt, wie die meisten einschlägigen Werke, mit einer Anzahl von Abbildungen und behandelt dann in 14 Kapiteln nach Art von Vorlesungen die Grundzüge der medizinischen Mykologie einschließlich Therapie und Prophylaxe. Der Autor beweist darin neben viel Geschick einen erfrischenden Humor. Gekonnt werden von J. R. Gambirassi zahlreiche Pilze menschlich-figürlich karikiert und wichtige Infektionswege durch ebenso anschauliche wie einfallsreiche Schwarzweißzeichnungen humorvoll illustriert, was seinen Eindruck auf den Lesenden nicht verfehlen wird. Im Ganzen gesehen ein Taschenbuch, das dem Interessierten das Wesentliche der medizinischen Mykologie vermittelt und manches Schmunzeln über den Einfallsreichtum des Autors und seines Karikaturisten auslöst.

Seeliger, Bonn

Howard, D. H. (Dept. Infect. Dis., School of Med., Univ. of California, Los Angeles).

Oberservations on Tissue Cultures of Mouse Peritoneal Exudates Inoculated with Histoplasma Capsulatum

(Beobachtungen an Gewebekulturen von Mäuse-Peritonealexsudaten nach Beimpfung mit Histoplasma capsulatum.)

J. Bacter. **78**, 69—78 (1959)

Nach einem Überblick über Ergebnisse anderer Autoren bei der Züchtung pathogener Pilze auf Gewebekulturen wird über die Gewebekultur von H. capsulatum

(Hefephase) in Mäuse-Peritonealexsudat berichtet. Die Einsaat von 300 000 Hefephase-Zellen führte zu einer weitgehenden Zerstörung der nach 24—48 Std. vorwiegend aus nicht proliferierenden Makrophagen bestehenden Gewekulturen. Eine Mindestdosis von 30 Histoplasma-Zellen erwies sich noch als infektiös. Nach der Einsaat wird ein Teil der Histoplasma-Zellen von den Makrophagen phagozytiert; intrazellulär vermehren sie sich aber weiter und führen schließlich den Zellzerfall herbei. Daneben erfolgt auch extrazelluläres Wachstum.

Die Phagozytosefähigkeit der Makrophagen blieb etwa 96 Std. erhalten. Die Zerstörung der Gewebezellkultur lief direkt proportional der Menge der eingesäten Pilzzellen. Intrazellulär wiesen diese einen Durchmesser von 2—4μ auf und hatten ein ovales Aussehen. Die Einsaat von H. capsulatum in der Myzelphase resultierte in einer raschen, aber nicht vollständigen Umwandlung in Blastosporen, Oidien und hefeähnliche Elemente. Pilzzellen von *Saccharomyces cerevisiae* verhielten sich ähnlich wie *H. capsulatum* und wirkten ebenfalls cytopathogen, möglicherweise als Folge des ungehemmten extrazellulären Wachstums.

Seeliger, Bonn

Ueckert, H. (Institut für Systematische Botanik und Pflanzengeographie der Freien Universität Berlin)

Beitrag zur Systematik der Dermatophyten

Zbl. f. Bakt. I Orig., **176**, 102—156 (1959)

Verf. prüfte, ausgehend von Einsporkulturen, die kulturellen und mikromorphologischen Merkmale von Dermatophytenkulturen und schlägt einen Bestimmungsschlüssel vor, der sich im wesentlichen mit der Klassifizierung von Emmons deckt. Für die Dermatophyten wird ein eigenes Formtribus *Microporeae* H. Ueckert, trib nov. in der Formfamilie Moniliaceae der Fungi imperfecti eingerichtet. Zur 1. Formgattung *Microsporum* Gruby, 1843, gehören die Arten M. audouini, M. canis, M. gypseum und M. distortum. Zur 2. Formgattung *Trichophyton* Malmsten, 1845, werden folgende Arten gezählt: T. mentagrophytes, T. equinum, T. rubrum, T. tonsurans, T. soudanense, T. schönleinii, T. concentricum, T. ferrugineum, T. violaceum, T. verrucosum, T. quinckeanum, T. megnini, T. gallinae. Im 3. Formgenus *Epidermophyton* Sabouraud, 1910, findet sich als einzige Art. *E. floccosum.*

Als natürliches Reservoir der Dermatophyten wird der Erdboden vermutet. Die ausführliche Arbeit enthält 153 mit Titeln versehene Literaturzitate und gibt einen ausgiebigen Überblick über die Klassifizierung der Dermatophyten.

Seeliger, Bonn

Pine, L. & Watson, S. L. (Dept. Microbiol., Duke University, Med. School, Durham, N. C.)

Evaluation of an Isolation and Maintenance Medium for Actinomyces Species and Related Organisms

(Bewertung eines Nährbodens zur Isolierung und Aufbewahrung von Aktinomyces-Arten und verwandter Keime)

J. Lab & Clin. Med. **54**, 107—114 (1959)

In eingehenden Untersuchungen wurde ein Nährboden mit 0.7 % Agar entwickelt, in dem unter anaeroben Bedingungen zahlreiche Stämme von *Aktinomyces israeli, A. bovis, Corynebacterium acnes, C. liquefaciens* und *Lactobacillus bifidus* über 4 Jahre als Stichkulturen fortgezüchtet wurden. Die Überimpfungen erfolgten in monatlichen Abständen, die Aufbewahrung (nach ausreichendem Wachstum bei 37 °C) im Kühlschrank bei + 5 °C. Die Lebensfähigkeit bleibt für mindestens 6 Monate erhalten. *Leptotrichia buccalis* wurde auf dem gleichen Substrat mit 1.5 % Agar als Oberflächenkultur aerob weitergezüchtet.

Die Nährbodenformel schließt folgende Substanzgruppen ein: Salze ($[KH_2]PO_4$. $[NH_4]_2SO_4$, $MgSO_4 \cdot 7\,H_2O$ und $CaCl_2$); Casitone (Difco), Cystein, Spurenelemente, Purine und Pyrimidine, Hefeextrakt, Coenzym A und eine komplexe Vitaminlösung; ferner Dextrose, gereinigte Stärke und Ölsäure.

Seeliger, Bonn

Boedijn, K. B. ('s-Gravenhage)

On Black and White Piedra

(Über schwarze und weiße Piedra)

Mycopathologia et Mycologia Applicata, **11**, 354—358 (1959)

Durch genaue Prüfung des Askosporen der Erreger der schwarzen Piedra ließen sich zwei Piedraia-Arten abgrenzen. *P. hortai*, deren dünnwandige Askosporen einen Durchmesser von $13^1/_2$—$30^1/_2 \times 1{,}3$—$2{,}7$ micron haben, und *P. javanica*, deren dickwandige Askosporen 20—60 × 4—12 micron messen. Wahrscheinlich existieren noch weitere Arten, die nach Ciferri zur Ordnung *Myringiales* gehören und eine eigene Familie *Myringiaceae* bilden. — Der Erreger der weißen Piedra wurde früher als *Trichosporon beigelii* bezeichnet. Infolge seiner unzureichenden Beschreibung ist dieser Name als nomen dubium aufzufassen (Kreger und Lodder-Van Rij). Als wahre Ursache der weißen Piedra ist *Trichosporon cutaneum* anzusehen, das genau beschrieben wird.

Seeliger, Bonn

La Touche, Ch. J. (Department of Dermatology, the General Infirmary at Leeds, Yorks, England, and the Department of Bacteriology, University of Leeds)

Mouse Favus Due to Trichophyton Quinckeanum (Zopf) Macleod & Muende: A Reappraisal in the Light of Recent Investigations I and II

(Mäusefavus durch Trichophyton quinckeanum (Zopf) MacLeod & Muende: Bewertung im Licht neuer Untersuchungen, Teil I und II)

Mycopathologia et Mycologia Applicata, **11**, 257—276 (1959)

Nach einer ausführlichen Besprechung der einschlägigen Literatur über den Mäusefavus und seinen Erreger, zuerst Achorion Quinckeanum (Zopf) Bodin genannt, folgert Verf., daß dieser Pilz nicht — wie von Blank angenommen — zur Gattung *Microsporum* gehöre, sondern eine *Trichophyton*-Art sei, deren richtiger Name T. quinckeanum (Zopf) Skinner, Emmons et Tsuchya laute. Von 22 Patienten mit einschlägigen Infektionen zeigten nur 2 typische Skutula und 3 eine Beteiligung der Kopfhaut, davon 2 mit Befall der Haarfollikel. Bei zwei infizierten Katzen fanden sich multiple Läsionen mit Skutula und teilweise ausgedehnten Krusten. Infiziertes Hautmaterial wurde zur künstlichen Infektion von Katzen und Mäusen benutzt, Kulturmaterial bei Meerschweinchen. Während sich bei Katze und Maus Skutula entwickelten, wurden diese beim Meerschweinchen durch eine intensive entzündliche Reaktion überdeckt. Dabei kam es auch zum Befall der Haare, die im Wood-Licht grünlich fluoreszierten.

Seeliger, Bonn

La Touche, Ch. J. (Department of Dermatology, the General Infirmary at Leeds, Yorks, England and the Department of Bacteriology, University of Leeds).

Mouse Favus Due to Trichophyton Quinckeanum (Zopf) MacLeod & Muende: A Reapraisal in the Light of Recent Investigations. III.

(Mäusefavus durch Trichophyton quinckeanum (Zopf) MacLeod & Muende: Bewertung im Licht neuer Untersuchungen, Teil III).

Mycopathologia et Mycologia Applicata, **11**, 177—186 (1959)

Histopathologische Untersuchungen bei infizierten Katzen, Mäusen und Meerschweinchen ergaben, daß T. quinckeanum vorzugsweise das Stratum corneum befällt (Schiff-positive Skutula), aber auch in den Haarschaft und die innere Follikelscheide eindringt. Arthrosporen werden inner- und außerhalb des Haarschaftes gebildet (ectoendothrix). Infizierte Tiere reagieren mit massiver Infiltration und Eiterung im Bereich der Cutis, Bildung perifollikulärer Abszesse, gelegentlich auch Parakeratosen. Die Skutula werden vom Eiter unterminiert.

Seeliger, Bonn

Utz, J. P., Träger, A., McCullough, N. B. u. Emmons, Ch. W.
(U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Md.)
Antibiotics Annual 1958—1959, 628—634.

Amphotericin B: Intravenous Use in 21 Patients with Systemic Fungal Diseases
(Amphotericin B: Intravenöse Anwendung bei 21 Patienten mit System-Mykosen)

Amphotericin B wurde bei 21 Patienten mit kulturell gesicherten System-Mykosen intravenös verabreicht. Die tägliche Maximaldosis lag dabei zwischen 10 und 100 mg pro kg Körpergewicht. In den meisten Fällen wurden zwischen 30 und 60 mg pro kg verabfolgt. Die Behandlungsdauer war recht unterschiedlich. Bei 4 Patienten mit Histoplasmose lag sie zwischen 15 und 90 Tagen. Während einer dieser Patienten nach 15 Behandlungstagen starb, wurden die übrigen anscheinend geheilt. Die kulturellen Befunde wurden negativ. Die Nachbeobachtungsdauer betrug zwischen 4 und 18 Monaten.

Bei sechs behandelten Fällen von Cryptococcose betrug die Behandlungsdauer zwischen 27 und 24 Tagen. Die Gesamtmenge des verabfolgten Präparats lag zwischen 223 und 4227 mg. Einer wahrscheinlichen Heilung steht ein Todesfall gegenüber. Der klinische Zustand blieb bei drei weiteren Patienten unverändert, obwohl bei einem dieser drei Fälle die kulturellen Liquorbefunde negativ wurden.

Von vier Patienten mit nordamerikanischer Blastomykose wurden bei einer Behandlungsdauer zwischen 14 und 174 Tagen bei verabfolgten Gesamtmengen zwischen 110 und 5185 mg drei anscheinend geheilt, ein Patient wurde asymptomatisch. Die Nachbeobachtungsdauer betrug zwischen drei und 16 Monaten. Auf drei Fälle von Coccidioidomykose hatte die Anwendung von Amphotericin bei einer Behandlungsdauer zwischen 30 und 108 Tagen keinerlei Einfluß. Bei vier Fällen von generalisierter Candida-Mykose wurde nur einmal nach intravenöser Amphotericin-Gabe eine Heilung erzielt. Die Behandlungsdauer betrug hierbei vier Tage. Drei andere Patienten starben trotz intensivster Amphotericin-Therapie, die bis 60 Tage lang durchgeführt worden war.

Es scheint, daß Amphotericin bei der Behandlung von nordamerikanischer Blastomykose und Histoplasmose eine wirksame Hilfe verspricht. Ob dies auch bei der Cryptococcose der Fall ist, bleibt abzuwarten. Bei allen Patienten wurden gewisse Toxizitätserscheinungen beobachtet, die nach Absetzen der Therapie verschwanden.

Seeliger, Bonn

Vanbreuseghem, R. (Département de Mycologie de l'Institut de Médecine tropicale "Prince Léopold", Anvers)
Ann. Soc. Royale Sc. Méd. et Natur. de Bruxelles, 2, 282—304.

Données récentes sur l'épidémiologie, la symptomatologie, le diagnostic et la thérapeutique de l'histoplasmose

(Neuere Tatsachen zur Epidemiologie, Symptomatologie, Diagnostik und Therapie der Histoplasmose)

Die Histoplasmose ist außerordentlich weit verbreitet und verläuft meist gutartig. Neben der Isolierunng ihrer beiden Erreger (Histoplasma capsulatum bei der amerikanischen Histoplasmose und Histoplasma duboisii bei der afrikanischen Form) ist der Histoplasmin-Hauttest von größter Bedeutung für die Erkennung der Krankheit und die Abgrenzung der Endemiegebiete. Die diagnostische Bedeutung des Reaktionsausfalles bei der Hautprobe hängt wesentlich von dem jeweiligen Gebiet ab; außerhalb der eigentlichen Endemiegebiete verdienen auch schwach positive Ausfälle (Hautrötung von 5 mm Durchmesser) Beachtung.

Die Infektion erfolgt bei Mensch und Tier durch Inhalation von Histoplasma-Sporen mit Staub. Der Pilz gedeiht saprophytär in bestimmten, an organischer Substanz reichen Böden, vorzugsweise in der Umgebung von Hühnerställen und Taubenschlägen. Gemäßigtes Klima und eine beträchtliche Feuchtigkeit sind Voraussetzung. Mehrfach wurden in den USA epidemische Ausbrüche beschrieben. Die serologischen Methoden können bei der Diagnostik helfen, sind aber noch im

Stadium der Entwicklung. Bei den an sich seltenen schweren Verlaufsformen ist die Therapie noch praktisch ungelöst. Lediglich Amphotericin B hat einige erfolgversprechende Resultate gezeigt.

Seeliger, Bonn

Buchbesprechung

Seeliger, H. P. R.:

Das kulturell-biochemische und serologische Verhalten der Cryptococcus- Gruppe.

32. Bd. von „Ergebnisse der Mikrobiologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie". Springer Verlag, Berlin, 1959.

In der Verwirrung bei der Begriffsbestimmung und Nomenklatur der Cryptococcus-Gruppe ist durch eingehendes Studium und umfassende kulturell-biochemische und serologische Experimente eine wohltuende Sichtung vorgenommen worden. In souveräner Sachkenntnis hat hier ein bekannter Fachmann der mykologischen Serodiagnostik auf eine bisher unerreichte klärende Einteilung und Definition hingewirkt .Allein die 39 bestehenden Synonyma für Cryptococcus neoformans beleuchten die große Unsicherheit und die unvorstellbaren Schwierigkeiten bei einer Verständigung im nationalen oder internationalen Erfahrungsaustausch.

Als Erreger der Cryptococcose wurde Cryptococcus neoformans herausgestellt. Von diesem menschenpathogenen Pilz sind im Laboratorium 5 verwandte Arten zu unterscheiden. Diese Differentialdiagnose ist sehr schwierig und trotz kulturell-biochemischer und serologischer Untersuchungsverfahren nur bedingt möglich.

Die Mikromorphologie gibt im Kapitel Cytologie durch Zellgröße, Kapselbildung und Kapselnachweismöglichkeiten gewisse Anhaltspunkte für die Identifikation der Cryptococcus-Arten.

Das kulturelle Verhalten gegen Hitze und den pH-Wert der Kulturmedien, besonders aber das Zuckerassimilationsvermögen und die Nitratassimilation lassen die Cryptococcus-Gruppe von allen anderen Hefearten mit Sicherheit abgrenzen.

Agglutination und Kapselreaktion haben weiter Aufschlüsse bzg. der Antigenstrukturen erbracht, ohne jedoch eine Beweiskraft im Einzelfalle zu besitzen. Lediglich der Tierversuch gibt in Zweifelsfällen den Ausschlag, ob Pathogenität vorliegt oder nicht.

Für alle diejenigen, die sich mit der Labordiagnostik der Hefen praktisch oder theoretisch zu beschäftigen haben, ist vorliegende Abhandlung ein unerläßlicher Wegweiser, der jedoch zum Verständnis der Einzelheiten im Original nachgelesen werden muß.

Kaden, Berlin

Auch bei **MYKOSEN.....**

Medice

DERMAETHYL-TEERSPRAY

MEDICE CHEM.-PHARM. FABRIK GMBH. · ISERLOHN/WESTF

Tagesnotizen

Prof. Dr. med. Otto Nast, ehemaliger leitender Arzt der dermatologischen Abteilung des Krankenhauses Göttingen-Weende, beging am 19. 2. 1960 seinen 75. Geburtstag.

Herr Prof. Dr. Langhof ist ab 1. 11. 1959 zum Professor mit Lehrauftrag und zum Direktor der Universitäts-Hautklinik Jena ernannt worden.

Oberarzt Dr. Berlinghoff ist mit Wirkung vom 1. 1. 1960 als Dozent für das Fach der Haut- und Geschlechtskrankheiten an die Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität (Charité) zu Berlin berufen worden.

Holland. International War — Prophylaxis Congress for Physicians. Grand-Hotel Huis ter Duin at Noordwijk on Sea 23rd—28th May 1960. Three languages: English — French — German. Under the speakers and discussion-leaders are also prominent world-federalists, world-citizens and world-parlamentarians. The following entertainments will be organized: Excursions to the famous bulbfields, The Hague, The Peace Palace, Amsterdam and the wounderful canals, museums (old masters and modern painters) etc. Closing banquet — Receptions. **Congress Organization:** Prof. M. Knap, **46 Schubertstraat at Amsterdam, Holland.** Do also contact this addres when you like to deliver a speech. Four your travel-arrangements to Holland apply to your nearest American Express office.

Beilagenhinweis

Der heutigen Ausgabe ist ein Prospekt der Firma BORKENT-PHARMAZIE, Düsseldorf-Benrath, beigefügt. Wir bitten um freundliche Beachtung.

Mit der Annahme des Manuskriptes einschl. Bilder und der Veröffentlichung geht das alleinige Recht der Vervielfältigung, sei es durch Druck oder auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrophotokopie), Verbreitung und Übersetzung auf den Verlag über. Von den Originalien und Übersichtsarbeiten werden 50 Sonderdrucke gratis geliefert. Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift kann bei jeder Fachbuchhandlung oder beim Verlag direkt bestellt werden. Preis des Einzelheftes 2,50 DM. Jahresabonnementspreis 10,00 DM, für Studierende und unbesoldete Ärzte an Krankenanstalten ermäßigter Abonnementspreis jährlich 8,00 DM zuzüglich Zustellgebühr. Erscheinungsweise: Vierteljährlich (März, Juni, September, Dezember). Vertrieb an den Buchhandel durch die Berliner Medizinische Verlagsanstalt, Abteilung Vertrieb.

Verlag: Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH., Berlin-Lichterfelde, Baseler Str. 67, Telefon: 73 50 13. Verantwortlich für die Schriftleitung: Prof. Dr. med. H. Grimmer, Berlin N 65, Augustenburger Platz 1, Telefon: 46 41 91. Verantwortlich für den Anzeigenteil: J. Karuth, Berlin-Lichterfelde, Baseler Str. 67, Telefon: 73 50 13. Druck Max Schönherr, Berlin N 65, Müllerstr. 10-11

BEI DERMATOMYKOSEN · BERUFSDERMATOSEN · EKZEMEN
BENZODERM®
LÖSUNG
PUDER
SALBE
SEIFE
ARZNEIMITTELFABRIK HÜLS · DR. ALBIN HENSE · HÜLS-KREFELD